

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

N° 85

Travail des Laboratoires de Chimie organique et Toxicologie
et de Physiologie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RÉACTIONS
DE LA
PARADIMÉTHYLAMINOBENZALDÉHYDE

EN PARTICULIER AVEC LES
PRINCIPAUX ANTISYPHILITIQUES ARSÉNICAUX

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
le 9 Juillet 1921

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION PHARMACIE)

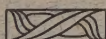
PAR

Joannis VIAL

PHARMACIEN

*Préparateur de Physiologie à la Faculté
Licencié ès-sciences*

Né à Lyon, le 8 août 1896



VILLEFRANCHE
IMPRIMERIE MODERNE. — J. LAMARSALLE
14, Rue de la République

—
1921

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RÉACTIONS
DE LA

Paradiméthylaminobenzaldéhyde

EN PARTICULIER AVEC LES

Principaux antisyphilitiques arsénicaux

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

N° 85

Travail des Laboratoires de Chimie organique et Toxicologie
et de Physiologie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RÉACTIONS
DE LA
PARADIMÉTHYLAMINOBENZALDÉHYDE
EN PARTICULIER AVEC LES
PRINCIPAUX ANTISYPHILITIQUES ARSÉNIKAUX

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
le 9 Juillet 1921

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION PHARMACIE)

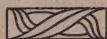
PAR

Joannis VIAL

PHARMACIEN

*Préparateur de Physiologie à la Faculté
Licencié ès-sciences*

Né à Lyon, le 8 août 1896



VILLEFRANCHE
IMPRIMERIE MODERNE. — J. LAMARSALLE
14, Rue de la République

1921

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. HUGOUNENQ
Doyen MM. J. LEPINE
Assesseur ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. TEISSIER ROQUE BARD TIXIER BERARD X. . .
Cliniques chirurgicales	ROLLET NICOLAS LEPINE J. WEILL POLLOSSON A. LANNOIS ROCHET NOVE-JOSSERAND
Clinique obstétricale et Accouchements	CLUZET
Clinique ophtalmologique	HUGOUNENQ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	MOREL
Clinique neurologique et psychiatrique	MOREAU
Clinique des maladies des enfants	GUIART
Clinique des maladies des femmes	LATARJET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	POLICARD
Clinique des maladies des voies urinaires	DOYON
Clinique chirurgicale des maladies des enfants	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.	MOURICQUAND
Chimie biologique	PAVIOT
Chimie organique et Toxicologie	VILLARD
Matière médicale et Botanique.	ARLOING (F.)
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	Etienne MARTIN
Anatomie	COURMONT (P.)
Anatomie générale et Histologie	PIC
Physiologie	FLORENCE (A.)
Pathologie interne	
Pathologie et Thérapeutiques générales.	
Anatomie pathologique	
Médecine opératoire	
Médecine expérimentale et comparée	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique	
Pharmacologie	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	VALLAS
» Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
» Chimie minérale	BARRAL
» Accouchements	COMMANDEUR
» Urologie	GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Embryologie	HOVELACQUE
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER	PIERY	FLORENCE (G.)	BONNET
CADE	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. A. MOREL, Président; DOYON, Assesseur;
MM. BARRAL et G. FLORENCE.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MON JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Chimie organique et Toxicologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR DOYON

Professeur de Physiologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARRAL

Professeur de Chimie minérale
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
GABRIEL FLORENCE

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail, ce m'est un très agréable devoir de remercier ici mon premier maître, le Professeur MOREL. Sitôt mon arrivée à la Faculté de Lyon, il m'a admis dans son laboratoire, où j'ai passé plusieurs années pleines de profit, soit comme assistant, soit directement avec lui comme son préparateur. Alors, le suivant pas à pas dans ses recherches, notant chacune des critiques que bienveillamment il m'adressait, profitant de la maîtrise technique, qu'il possède à un si haut degré, j'ai, de mon mieux, pris là le peu de choses que je sais encore. Il fut, et il est encore pour moi, le maître aimable et accueillant, qui a marqué d'une empreinte indélébile mes premières années d'études. Je le prie d'accepter ici l'hommage très sincère de son élève, et les remerciements très vifs de son ancien préparateur.

Et je lui dois encore le maître d'aujourd'hui. Monsieur le Professeur DOYON m'a accueilli dans son laboratoire avec une amabilité que je ne suis pas près d'oublier. De suite, il m'a attaché à ses travaux et ce m'est un honneur et surtout une joie de marcher dans son sillage et de l'aider de mon

mieux. Près de lui, j'apprends chaque jour, et lentement m'imprègne de sa méthode hardie et sévère, qu'il m'expose dans des entretiens infiniment intéressants. Je le prie de croire à mon dévouement le plus complet, et à ma très grande reconnaissance.

Je veux aussi exprimer ma gratitude au Docteur MOUTOT. Avec une amabilité parfaite, il m'a ouvert le service dermatologique de Desgenettes, et m'a considérablement facilité mon travail par ses précieux conseils et par l'emploi d'antisypilitiques variés, qu'il y utilisa sur ma demande.

Je ne saurais encore trop remercier Monsieur Henry VIAL, mon oncle, qui m'a toujours encouragé et m'a beaucoup aidé en m'ouvrant très largement le laboratoire de son usine.

J'exprime enfin tous mes remerciements à mon collègue de laboratoire, Mademoiselle Loison, à Monsieur Noël, préparateur d'histologie, à mon cousin, Monsieur Marthoud qui m'ont aimablement aidé en plusieurs circonstances.

INTRODUCTION

Origine des recherches

On lit dans le « Handbuch der organischen Arsenverbindungen » de Berthelm (Chemie in Einzel Darstellungen, Stuttgart. Ferdinand Enke, éditeur, 1913), page 154 :

« Le diaminodioxyarsénobenzol donne, en outre, de nombreuses réactions de coloration et de condensation. Avec une solution de para-diméthylaminobenzaldéhyde dans l'acide chlorhydrique étendu, il donne une coloration orangée et, peu après, un précipité de même couleur. La réaction est sensible pour une assez grande dilution. Elle est renforcée, si on ajoute à la solution de l'aldéhyde un peu de bichlorure de mercure et est appropriée à la recherche du Salvarsan dans les tissus animaux ».

La réaction, quoique clairement énoncée, ne précise ni les modalités ni les circonstances de la réaction.

En recherchant dans les divers journaux chimiques, j'ai bien trouvé cette réaction mentionnée

en divers endroits, mais exactement dans les mêmes termes, sans jamais un seul mot d'explication.

M. le Professeur MOREL a exposé récemment à la Société de Pharmacie de Lyon (1), un cas d'expertise pharmaceutique, où il utilisa, avec plein succès, ce procédé. Je rappellerai en temps utile la méthode qu'il a suivie.

L'ayant assisté dans cette recherche, il me chargea de mettre au point cette réaction, me donnant ainsi le sujet de cette thèse.

(1) Comptes-rendus de la Société de Pharmacie de Lyon. Séance du 10 mars 1920. Paru dans le Bulletin Pharmaceutique de l'Est. N° 5. Mai 1920. p. 98.

CHAPITRE I

Du réactif

La paradiméthylaminobenzaldéhyde

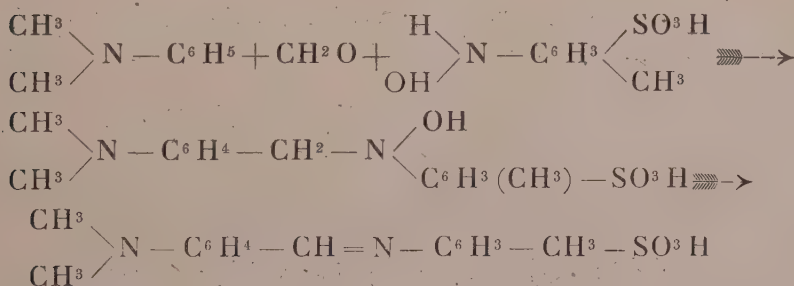


PREPARATION

Les préparations, que l'on a données de ce composé, sont aussi nombreuses que variées.

Je rappellerai les principales :

1) On peut d'abord la préparer avec la Diméthylaniline, le Formol et l'acide Méta-sulfo-para-tolylhydroxylamine ; on obtient la combinaison anhydre :



On décompose cette combinaison anhydre en ses constituants par chauffage avec des alcalis. On obtient, d'une part, l'amido-aldéhyde ou l'acide sulfonique de celui-ci, de l'autre, une amine ou un acide sulfonique (2).

2) Bossneck prépare la diméthylaminobenzal-déhyde par chauffage de l'alcool diméthylaminophényltrichloréthylque avec quatre molécules de Potasse alcoolique



(Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. 19, p. 1520 et 16, p. 366).

ou encore par action des alcalis à chaud sur le produit de condensation de l'hydrate de Chloral avec la Diméthylaniline (Berichte, 19, I, p. 1516).

3) Weill la prépare par chauffage, pendant de nombreuses heures à 100°, de Tétraméthylaminobenzhydrol avec l'acide acétique. (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. 27, p. 3317).

4) On l'obtient aussi en mélangeant 30 parties de métanitrobenzènesulfonate de soude, 12 parties de Diméthylaniline, 20 parties d'acide sulfurique concentré et 7,5 parties de formol à 40 0/0 dans 12 parties d'eau.

Le mélange est réduit électrolytiquement : la combinaison de Diméthylamino-benzylidène est

(2) Chemisches Zentralblatt 1899. II. p. 927.

transformée en acide métanilique et diméthylaminobenzaldéhyde, par chauffage de sa solution ammoniacale.

(Gazetta Chimica Italiana : Brevet du Reich Allemand 105.103). Chemisches Zentralblatt. 1900. 1, p. 238.

5) Johan Walter, d'après son brevet « Verfahren zur Darstellung der Kondensationsproducte aromatischer Aldéhyde mit primären aromatischen Aminen und deren Sulfonsäuren » publié à Genève, donne le mode de préparation suivant, qu'il fit breveter dans l'empire allemand sous le n° 118.567 : on fait réagir un oxydant inorganique sur le mélange d'une aldéhyde aromatique avec une amine primaire aromatique et dans le cas présent avec le dérivé sulfonique de celle-ci.

Si, dans une solution chlorhydrique de diméthylamine étendue avec du formol, on fait couler, en maintenant une agitation constante, une solution de bichromate de potasse (ou de chlorure de cuivre) et de paratoluidinesulfonate de soude, il se forme le produit de condensation de la Para-diméthylaminobenzaldéhyde avec l'acide para-toluidine-sulfonique en solution sodique. La paradiméthylaminobenzaldéhyde se sépare par chauffage de la solution.

(Chemisches Zentralblatt. 1901. 1. 652 — Badische Anilin und Soda Fabrik. D. R. P. N° 108.026).

6) Zierold, la prépare par action de la soude

sur le trichlor-méthyl-paradiméthyl-aminophényl-carbinol. (Brevet du Reich allemand 615.551).

Friedlanders-Fortschritte der Theerfarben Fabrication — Springer Berlin) III, p. 109.

7) A tous ces procédés, dont certains offrent une très grande élégance, nous avons préféré le suivant, parce que plus simple et plus pratiquement réalisable a peu de frais et sans appareils spéciaux (3). Pellizari (4) a montré qu'il se forme des produits d'addition entre l'Alloxane et les bases aromatiques. Ces produits par contact avec les alcalis, donnent des composés moins riches d'un CO et d'azote.

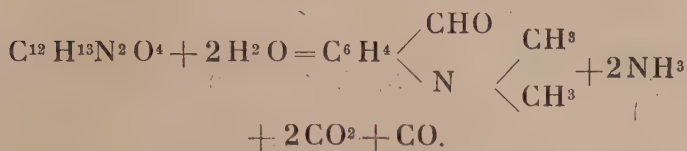
Chauffés à 155° avec de l'acide sulfurique concentré, ces derniers corps donnent des amino-aldéhydes aromatiques avec départ d'anhydride carbonique, d'oxyde de carbone et d'ammoniaque.

Ainsi du produit d'addition de la Diméthylanilalloxane, puis du produit $C^{11}H^{12}N^2O^3$ préparé à partir de ce corps par contact à froid avec les alcalis dilués, on obtiendra, par chauffage avec l'acide sulfurique dans les conditions ci-dessus décrites, la para-diméthylaminobenzaldéhyde.

(3) La para-diméthylaminobenzaldéhyde, fabriquée dès 1900 par la maison MERCK à Darmstadt, l'est aussi depuis peu par la maison Poulenc. Au début de ce travail, n'en pouvant avoir d'Allemagne et la fabrication française n'existant pas encore, j'ai dû en fabriquer et pour cela étudier les préparations diverses de ce composé.

(4) Pellizari. Gazzetta Chimica Italiana. T. 27, p. 416.

La réaction se passe d'après la formule générale:



MODUS OPERANDI

A. PRÉPARATION DE L'ALLOXANE.

Après avoir essayé plusieurs modes de préparation, je me suis arrêté au suivant :

a) *Préparation de l'alloxantine.* $\text{C}^8\text{H}^4\text{N}^4\text{O}^7$.

Je chauffe vers 60°, au B. M., un mélange de 200 gr. d'acide nitrique ordinaire (de densité 1,42) et de 1.600 gr. d'eau et j'y ajoute de l'acide urique par petites portions tant qu'il s'en dissout. Je filtre alors et fais bouillir.

Je précipite par une solution concentrée de protochlorure d'étain dans l'acide chlorydrique pur, dans la proportion de 3 volumes de solution stanneuse pour 1 volume de solution à précipiter. Je laisse déposer 24 heures et recueille le précipité cristallin. On essore, on sèche, et l'on enferme le produit dans un flacon coloré.

Réactions. Je reconnais alors que j'ai à faire à de l'alloxantine à l'aide des réactions suivantes :

1) La solution d'alloxantine donne avec l'eau de baryte une coloration violette.

2) Elle réduit l'azotate d'argent ammoniacal.



Je prends un poids déterminé d'alloxantine, auquel j'ajoute une fois et demie son poids d'eau et je chauffe ensuite au B. M. — J'y laisse alors tomber *goutte à goutte* de l'acide nitrique concentré jusqu'à ce que toute l'alloxantine soit dissoute.

Je filtre au papier à l'aide d'un entonnoir à filtration chaude, dont on maintient l'eau très chaude.

Je laisse refroidir et je place la solution dans le vide sulfurique. En 24 heures, l'alloxane se dépose en beaux cristaux incolores.

Je sèche vite sur du papier et ferme le produit en flacon coloré.

On peut encore en retirer des eaux-mères par évaporation ou par réduction par H^2S en alloxantine et réoxydation ultérieure, comme je viens de l'indiquer.

Réactions. On s'assurera que ce composé est bien de l'alloxane à l'aide des réactions suivantes :

1)Une petite quantité d'alloxane est dissoute dans quelques gouttes d'eau et évaporée avec précaution sur une lame de platine. On a une tache jaunâtre, virant, soit au violet par une goutte de soude ou de potasse, soit au rouge par une goutte d'ammoniaque (Réaction de la Murexide).

2) La solution aqueuse d'alloxane, additionnée d'eau de baryte en excès donne par formation

d'acide alloxanique $\text{CO} \begin{cases} \text{NH} - \text{CO} - \text{CO} - \text{COOH}, \\ \text{NH}^2 \end{cases}$

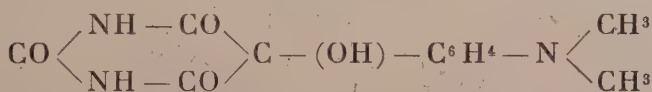
un précipité blanc d'alloxanate de baryte.

3) La solution d'alloxane, précipité par le nitrate mercurique, en donnant un composé de formule $\text{C}^4\text{H}^2\text{N}^2\text{O}^4$, HgO , $7\text{H}^2\text{O}$.

4) L'alloxane se combine directement avec le bisulfite de soude.

5) Elle donne une coloration bleue dans les solutions de sels ferreux.

B. PRÉPARATION DE LA DIMETHYLANILALLOXANE. (5).



On dissout 50 gr. d'alloxane dans 300 cc. d'eau et l'on ajoute 40 gr. de diméthylaniline, que fournit couramment l'industrie.

On agite légèrement le mélange et on l'abandonne à lui-même : la diméthylanilalloxane commencera lentement à se former.

Au bout de 24 heures, on trouve le composé bien cristallisé en fines aiguilles, à peine jaunâtres — on lave à l'eau et on essore à la trompe.

On dissout à nouveau dans l'alcool à 95° bouillant en quantité assez importante, car la diméthyl-

(5) Pellizari. *Gazetta Chimica Italiana*. T. XVII, p. 147.

anilalloxane n'y est pas très soluble. On abandonne au refroidissement. Le composé cristallise en squames blanches très propres.

Caractères. La diméthylanilalloxane est un corps blanc bien cristallisé : il fond à 218-220°. Il est peu soluble dans l'eau, mais plus dans l'alcool bouillant.

Il donne avec les acides des sels bien cristallisés, chlorhydrate, oxalate, bioxalate, nitrate... On a préparé un sel d'argent de formule $C^{12} H^{12} Ag N^3 O^4$.

C. ACTION DES ALCALIS.

A un poids déterminé de diméthylanilalloxane, on ajoute de la potasse diluée au 1/5. La dissolution se fait lentement en libérant de l'ammoniaque. On abandonne 4 à 5 h. la solution : on sature par l'acide acétique, ce qui donne lieu à un abondant dégagement de CO^2 et il se forme, soit immédiatement, soit peu de temps après, un précipité blanc jaunâtre. On l'essore.

On le reprend par l'alcool, d'où on le fait recristalliser.

Caractères. Ce composé se présente sous forme de petites aiguilles aplaties, qui se décomposent à 281° sans fondre. Peu soluble dans l'eau froide, il l'est bien plus dans l'alcool et l'acide acétique.

Cette opération se schématise dans la formule suivante :



D. PRÉPARATION DE LA DIMÉTHYLAMINO-BENZALDÉHYDE.



On prend un poids donné du produit obtenu ci-dessus (C) et on lui ajoute 3 fois son poids d'acide sulfurique concentré. On chauffe 4 heures à 155°, au bain d'huile. On observe un abondant dégagement gazeux, CO_2 , CO et NH_3 , qui disparaît bientôt.

Au bout de ce temps, on laisse bien refroidir, on a une masse épaisse, qu'on lave bien à l'eau froide pour entraîner toutes les impuretés qui pourraient rester. On reprend ensuite par de l'eau très chaude : on évapore doucement la solution à siccité. Le résidu est repris par de l'alcool chaud et recristallisé deux fois. On a la Paradiméthylaminobenzaldéhyde, qui possède les propriétés physiques et chimiques que nous allons indiquer maintenant.

b. Propriétés physiques.

a) La para-diméthylaminobenzaldéhyde est un corps bien cristallisé en paillettes jaunes claires, fondant à 73°. Elle distille à 176-177° sous la pression de 17 mm. Elle est soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool mais insoluble dans l'eau froide. Elle s'y dissout cependant très rapidement, si cette eau est additionnée d'un peu d'acide fort (2. — 10 0/0).

b) Le spectre d'absorption de la para-diméthyl-

aminobenzaldéhyde a été spécialement étudié par John Edward Purvis au laboratoire de l'Université de Cambridge.

D'après ses communications (6) les solutions de ce composé montrent dans leur spectre une large bande d'absorption (λ 3000 à λ 2930) et il semble, en outre, y avoir une bande plus faible dans les parties plus réfrangibles (λ 4100 à λ 4266) et (λ 3950 à λ 4350).

Il a aussi examiné, à ce point de vue, les vapeurs de ce corps qu'il enfermait dans un tube de 200 mm., qu'il soumettait ensuite à diverses températures et pressions.

Il obtint ainsi les résultats suivants :

T° : 90° — pression en mm. : 920 : Les raies sont absorbées entre λ 3130 et λ 2800 et transmises à nouveau vers λ 2150.

T° : 100° — pression : 936 : Les raies sont absorbées entre λ 3170 et λ 2750 et transmises à nouveau vers λ 2270.

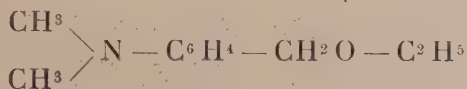
C) Schepps (7) a étudié la réduction électrolytique de la para-diméthylaminobenzaldéhyde.

Il utilisa pour cela des cathodes de Cadmium, en opérant à 55° et se servant d'un courant de 415 ampères. Il obtint ainsi comme produit principal,

(6) Journal of the Chemical Society. 1913. T. 103. II, p. 1643.

(7) Berichte. T. 46, p. 2564.

l'éther para-diméthylaminobenzyléthylque de formule :



Ce composé cristallise en petites écailles à peu près incolores fondant à 269-271°.

Mais si l'on réduit la paradiméthylaminobenzaldéhyde en solution dans l'acide sulfurique à 50 0/0 sans addition d'alcool on obtient alors comme produit principal l'alcool paradiméthylaminobenzyléthylque, qu'on ne peut isoler à l'état d'absolue pureté.

c. Propriétés chimiques.

La paradiméthylaminobenzaldéhyde présente évidemment les propriétés chimiques des aldéhydes aromatiques. Mais, outre cela, elle a montré, avec les composés chimiques les plus divers, une activité réactionnelle très grande et de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de ses propriétés chimiques.

Nous étudierons ici les réactions les plus connues:

En Chimie Minérale.

» » Organique acyclique.

» » » cyclique.

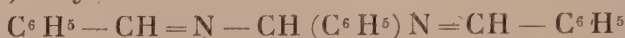
» » » hétérocyclique.

Et enfin en Chimie Biologique.

1) Réactions avec les composés minéraux.

a) Avec l'ammoniaque (8). Par réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur l'ammoniaque, F. Sachs et Paul Steinert ont obtenu *successivement* trois composés adhédydiques :

1) l'hydrobenzamide :



qui donnera par chauffage

2) l'amarine, son isomère, ... et plus tard

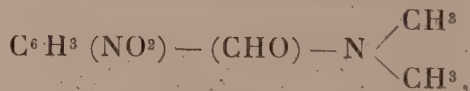
3) la Lophine.

Par réaction avec l'ammoniaque alcoolique (18 0/0), on obtient l'Hexaméthyltriaminohydrobenzamide qui cristallise en prismes épais, fondant à 193°, solubles dans le chloroforme, moins dans l'alcool, mais insolubles dans l'éther. Ce composé jaunit au contact prolongé de l'air.

b) Avec l'acide nitreux. Franz Klaus et Oscar Baudisch (9) ont fait agir l'acide nitreux (NO^2NA) sur la paradiméthylaminobenzaldéhyde en milieu chlorhydrique et à -12° . Ils ont obtenu la Nitrosamine de la para-Méthylaminobenzaldéhyde



la 3-nitro-4-diméthylaminobenzaldéhyde



et la para-nitrosodiméthylaniline.

(8) Franz Sachs et Paul Steinert. Berichte. T. 37, p. 1733.

(9) Franz Klaus et Oscar Baudisch. Berichte. T. 51, p. 1036.

La nitrosamine (10) cristallise de l'alcool en petits cristaux jaunes pâles, fondant à 78° et donnant la réaction de Liebermann.

La 3-nitro-4-diméthylaminobenzaldéhyde, étudiée par Franz Sachs et Willy Levin (11) est un produit jaune, fondant à 103-105°, soluble dans l'alcool, l'éther et les solvants organiques. Il donne une phénylhydrazone rouge, sa solution chlorhydrique est jaune foncé.

c) *Avec le sulfhydrate d'ammoniaque.* G. Kranzlein (12) a étudié très particulièrement ces réactions et a obtenu deux composés thioniques :

1) la dithioparaméthylaminobenzaldéhyde



par agitation pendant plusieurs jours d'un mélange de 5 grammes d'aldéhyde et de 75 cc. de solution alcoolique de sulfure d'ammonium, ou encore par chauffage de ce mélange, 2 heures durant, en tube fermé.

Après cristallisation dans l'alcool méthylique, on a des prismes longs, fondant à 83° 5, peu solubles dans l'alcool concentré, solubles dans presque tous les dissolvants.

Par la grénaille de zinc et l'acide acétique ou chlorhydrique, ils dégagent de l'acide sulfhydrique.

(10) Berichte. T. 51., p. 1036-1048.

(11) Berichte. T. 35, p. 3569.

(12) Chem. Zentralblatt. 1906. I, p. 1696 et M. Manchot et Zahn « Liebig Annal. » 345, p. 315.

et fournissent le mercaptan correspondant par l'alcali de sodium.

Le bichlorure de mercure donne avec la solution alcoolique de dithioparadiméthylaminobenzaldéhyde un précipité constitué par de fines aiguilles blanches. Cette même solution alcoolique, chauffée avec de l'oxyde, donne de l'HgS.

2) le sulfhydrate de dithioparadiméthylaminobenzaldéhyde $C^{18}H^{24}N^2S^2$, H^2S , par action d' H^2S sur le précédent, dans un milieu riche en sulfhydrate d'ammoniaque.

Ce corps cristallise du mélange chloroforme, alcool en petits cristaux fusibles à 162° .

d) Avec l'hydroxylamine $NH \begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown OH \end{matrix}$

Lorsqu'on fait réagir l'hydroxylamine sur une solution alcoolique d'aldéhyde dans certaines conditions, on réduit ces aldéhydes. (Angéli et Castellana) (13).

Ainsi la paradiméthylaminobenzaldéhyde en solution alcoolique réagissant avec l'hydroxylamine donne un composé acide, fondant vers 235° avec décomposition, mais qui ne se laisse pas purifier.

(13) Atti R. Accad. dei Lincei. 18, p. 1909.

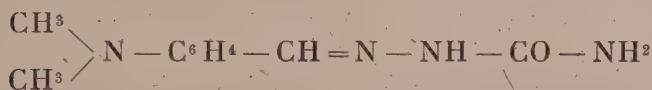
II) Réactions avec les composés organiques acycliques.

1) Réaction avec la semi-carbazide



Lorsque l'on fait réagir par simple mélange une solution concentrée de paradiméthylaminobenzaldéhyde dans l'alcool (1 gr. 5) avec une solution aqueuse de semi-carbazide (1 gr. 2) et d'acétate de potassium (1 gr.), on obtient un produit de combinaison bien cristallisé. (F. et L. Sachs) (14) :

la 4-diméthylaminobenzaldéhyde-semi-carbazone



Après plusieurs cristallisations dans l'alcool à 96°, ce composé se présente sous forme de petites écailles jaune pâle, qui se décomposent à 224° de saveur salée solubles dans l'alcool chaud et l'acide acétique à 50 0/0, mais insolubles dans les solvants organiques usuels et dans la soude.

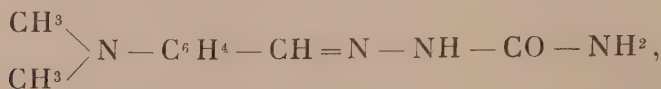
S. A. Russel Henderson et J. M. Heillbronn (15) ont vu qu'en ajoutant de l'acide chlorhydrique aux semicarbazones sèches, il se forme des chlorhydrates instables qui perdent HCl à l'air.

(14) Berichte. 38, p. 524-525.

(15) Journal of the Chemical Society. 107, p. 1740-1752.

Ils ont ainsi préparé :

Le Chlorhydrate de paradiméthylaminobenzaldéhyde-semicarbazone



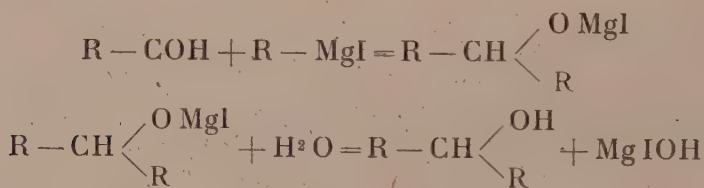
3 ou 4 HCl

composé vert jaune très instable.

Ce composé, comme toutes les semicarbazones dérivées de la para-nitro ou de la para-aminobenzaldéhyde, mis en solution alcoolique au 1/10.000^e donne une bande d'absorption avec λ 3500.

2) Réaction avec les organo-magnésiens mixtes.

Dans les conditions ordinaires, la réaction de Grignard a lieu selon le mode connu ; il se forme des produits d'addition ; et de ceux-ci, on tire des alcools secondaires, selon la formule générale suivante :



F. Sachs et L. Sachs (16) ont particulièrement étudié l'activité de la paradiméthylaminobenzaldéhyde dans cette réaction avec les organo-magnésiens.

(16) Berichte. T. 38, p. 551.

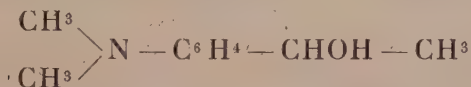
En général, on prépare d'abord un premier composé, obtenu par réaction de 1 molécule de para-diméthylaminobenzaldéhyde fraîchement distillée, avec deux molécules d'un organo-magnésien.

On mélange ce produit avec de la glace et de l'acide sulfurique, et dans la solution sulfurique, on précipite aisément le carbinol par l'ammoniaque.

On obtient directement les dérivés du styrol et du stilbène en reprenant par l'éther la liqueur ammoniacale, en séchant et en évaporant à l'air, puis dans le vide, la solution étherée.

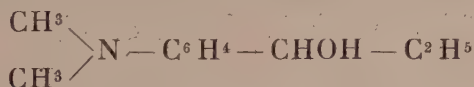
Ces auteurs ont préparé ainsi :

Le méthyl-4-diméthylamino-phénylcarbinol (17)



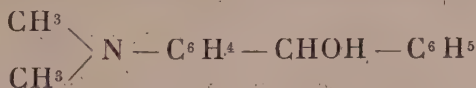
cristallisé en cristaux jaune citron.

L'éthyl-4-diméthylamino-phényl-carbinol (18)



qui se montre sous la forme de cristaux blancs fusibles à 46°

Le benzyl-4-diméthylamino-phénylcarbinol (19)



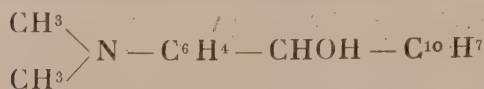
aiguilles blanches fusibles à 59-60°

(17) Berichte. T. 38, p. 512.

(18) Bericht. T. 38, p. 514.

(19) Berichte. T. 38, p. 515.

Le 4-diméthylamino-phényl-*a*-naphthylcarbinol (20)

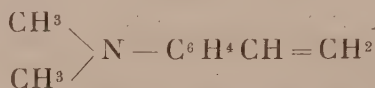


cristallisé en beaux prismes blancs brillants, fusibles à 97-98°.

Etc..., etc...

Puis, par distillation dans le vide de ces alcools secondaires sous une pression de 10 mm.; les mêmes auteurs ont obtenu respectivement :

Le 1-Vinyl-4-diméthylamino-benzol



Le 1-Propène-1-yl-4-diméthylaminobenzol



Le 4-diméthylaminostilbène

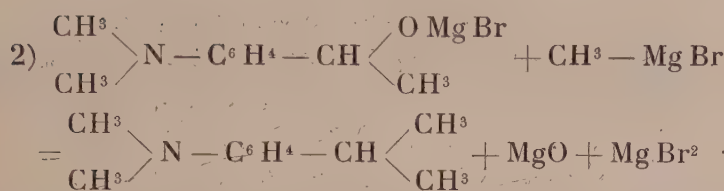
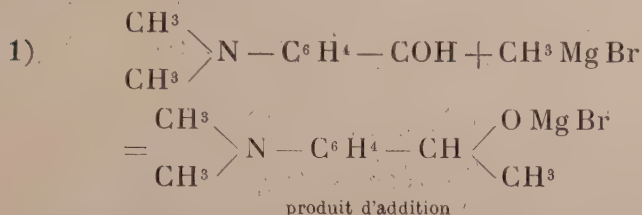


Cependant, si l'on fait réagir pendant six ou huit heures à haute température (100°), un organo-magnésien sur le produit premier (obtenu, comme il est dit plus haut, par action directe de l'organo-magnésien sur la para-diméthylaminobenzaldéhyde), on a d'après les mêmes auteurs, remplacement de l'oxhydrile par un radical.

Ainsi, si l'on fait réagir dans ces conditions deux molécules ou plus de bromure de Méthylmagnésium

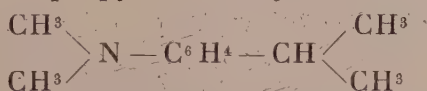
(20) Berichte. T. 38, p. 516.

sur le groupement aldéhyde, l'oxhydrile de ce dernier est remplacé par deux radicaux méthyl, selon le processus réactionnel suivant :



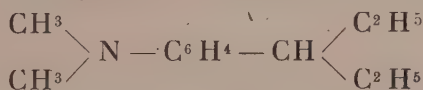
Ces auteurs ont ainsi obtenu avec la para-diméthylaminobenzaldéhyde :

a) Le 1-Isopropyl-4-diméthylaminobenzol (21)



huile aromatique, d'odeur agréable, incolore, entraînable par la vapeur d'eau et bouillant sans décomposition à 235°, 6 sous une pression de 752 $\frac{\text{mm}}{\text{m}}$.

b) Le 1-Æthopropyl-4-diméthylaminobenzol (22)



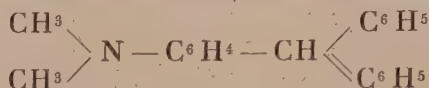
huile aromatique, d'odeur faible, entraînable par

(21) Berichte. T. 38, p. 520.

(22) Berichte. T. 38, p. 522.

la vapeur d'eau et bouillant sans altération à 262°, 2 sous 754^m/_m de mercure.

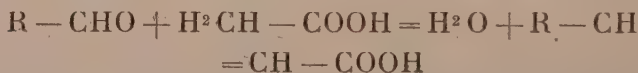
c) Le 4-diméthylamino-diphénylméthane (23)



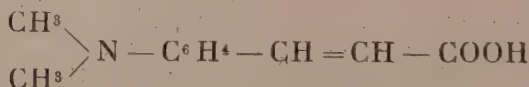
aiguilles blanches fondant à 133°.

3) *Réaction avec les Anhydrides d'acide.* (Réaction de Perkin). Bertagnini (1856) et Perkin (1868-1875) ont découvert et mis au point la méthode de synthèse connue des acides aromatiques éthyléniques, où la fonction éthylénique est contigüe au noyau. Elle consiste essentiellement à chauffer un aldéhyde aromatique avec les anhydrides d'acides en présence des sels de sodium correspondants.

Réaction encore mal connue et qui peut se résumer dans la formule générale suivante :



Lotte Weill (24) a préparé ainsi, à partir de la diméthylaminobenzaldéhyde, l'acide para-diméthylaminophénylacrylique



Elle a suivi le mode réactionnel de Perkin, en substituant toutefois l'acétate de Potassium à l'acé-

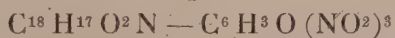
(23) Berichte. T. 38, p. 253.

(24) Monatshefte fur chemie 29, p. 895.

tate de Sodium (25). La saponification de l'éther d'acide para-diméthylaminophénylacrylique ne se fait, ni par $\text{SO}^4 \text{H}^2$, ni par une solution aqueuse de potasse, mais par la potasse alcoolique. Si l'on chauffe avec de l'ammoniaque à 100° , il n'y a pas formation d'amide.

L'acide paradiméthylamino-phénylacrylique cristallise de l'alcool en petites feuilles, jaunes, fondant à 216° avec décomposition, solubles dans l'eau chaude et le benzène, insolubles dans l'acide acétique, le chloroforme et l'éther.

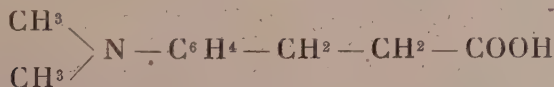
De cet acide, Lotte Weill a préparé, en outre, le sel de potassium et le sel d'argent, l'éther éthylique $\text{C}^{13} \text{H}^{17} \text{O}^2 \text{N}$, qui se combine avec l'acide picrique pour donner le picrate



explosif à chaud l'éther méthylique - $\text{C}^{12} \text{H}^{15} \text{O}^2 \text{N}$, etc., etc.

Elle a de même préparé des acides substitués : l'acide paradiméthylamino- α -bromo-phénylacrylique et son éther.

Elle a enfin préparé l'acide saturé dérivé :



(25) Hans Meyer et Robert Beer, étudiant la réaction de Perkin, ont trouvé que l'on peut beaucoup augmenter le rendement (très faible dans le cas de la para-diméthylamino-benzaldéhyde avec l'emploi de l'acétate de potasse, nul avec celui de l'acétate de soude), en utilisant les acétates de cuivre, mercure et lithium, mais leurs expériences n'ont porté que sur l'Ortho-chlorobenzaldéhyde. (Monatshefte für Chemie 34, p. 469).

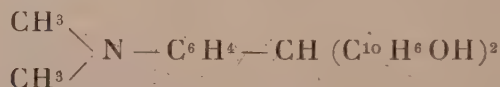
III. Réactions avec les composés organiques carbocycliques.

a) Réaction avec le trinitrobenzot- $C^6H^3(NO^2)^3$

La paradiméthylaminobenzaldéhyde donne avec ce composé un produit d'addition (26) cristallisé en aiguilles brunes-pourpres de l'alcool, fondant à 91° et répondant à la formule brute : $C^{15}H^{14}O^7N^4$.

b) Condensation avec le *b*-naphtol- $C^{10}H^6OH$

Si on laisse en contact (27) au froid, une solution de deux molécules de *b*-naphtol (acidifié avec deux molécules d'acides chlorhydrique concentré) avec une molécule de para-diméthylaminobenzaldéhyde, il se sépare un composé de formule $C^{29}H^{26}O^2NCl$ qui est le chlorhydrate de la base :



Ce chlorhydrate est cristallisé en jolis prismes incolores brunissant à 150° et fondant à 215° . Une solution chaude concentrée dans l'acide acétique est bleue par refroidissement, elle devient, après cristallisation de la plus grande partie du composé, rouge et montre une fluorescence verte. (Coloration qui est peut-être liée à une oxydation

(26) J. Joseph Sudborough et St. Hosking Beard-Journal of the Chemical Society. 97, p. 773-798.

(27) J. Th. Ewitt, A. J. Turner et S. W. Bradley-Journal of the Chemical Society. 81, p. 1207-1212.

partielle (J. Th. Ewitt, A. J. Turner et S. W. Bradley).

c) *Réaction sur les polyphénols.*

La paradiméthylaminobenzaldéhyde en solution dans l'acide sulfurique dédoublée (0 gr. 5 dans 8 gr. 5 de SO_4H_2 et 8 gr. 5 d'eau) donne de très belles réactions de coloration avec quelques polyphénols.

Marianne Joachimowitch les a spécialement étudiées (28) et en a même appliquées quelques-unes à la microchimie chez les végétaux (Cf. Chapitre 6).

a) Avec une solution alcoolique de Phloroglucine, diluée avec de l'eau, on obtient de suite une coloration rose, qui devient vite rouge pour donner enfin un précipité rouge.

b) Le Thymol, fournit une coloration rose claire au bout de une demi-heure.

c) La Résorcine, donne immédiatement une coloration rose qui devient rose violette en une demi-heure.

d) L'Orcine, développe plus rapidement encore les mêmes colorations.

e) Le Pyrogallol et l'acide gallique, donnent au bout de quelques heures une coloration à peine rose.

f) La Phlorétine, se colore en rose en quelques secondes.

(28) Biochemisches Zeitschrift. 82, p. 324-358.

g) La Phlorizine en quelques heures.

Cependant on n'obtient pas de réaction à la température du laboratoire avec la Pyrocatéchine, l'Hydroquinone, la Quinone, les trois acides monooxybenzoïques, les acides protocatéchique, résorcinique, gentinisque, etc., etc...

Mais la Catéchine et les acides catéchiques réagissent à peu près aussi vivement que la phloroglucine : cependant, les colorations obtenues ne peuvent se confondre.

d) *Condensation avec les Cétones.*

O. Wallach (29) a étudié avec soin cette question pour les aldéhydes aromatiques en général.

Les produits de condensation s'obtiennent en mélangeant une molécule de cétone avec deux molécules d'aldéhyde en solution alcoolique (30) On ajoute 3 à 5 gouttes d'une solution de soude à 8-10 0/0. Si au bout de 12. à 24 heures, il ne se produit pas encore de condensation, on ajoute encore quelques gouttes de solution sodique.

D. Wallach a obtenu ainsi avec la paradiméthylaminobenzaldéhyde et les cétones ci-dessous, des produits de condensation bien cristallisés.

Avec la pentanone : un produit fondant à 157° 5.

Avec l'hexanone : un produit fondant à 112°.

(29) O. Wallach. Nachricht. Kön. Gesselsch. Wissensch. Göttingen. 1907. P. 399 et Chem. Zentralblatt. 1908. T. I, p. 637.

(30) Pour les Cétones méthylées sur le CO, on n'emploie qu'une molécule d'aldéhyde pour une de cétone.

Avec la 1-3 méthylhexanone (inactive) : un produit fondant à 138°.

Avec la 1-4 méthylhexanone : un produit fondant à 121° 5.

Mais il ne put obtenir de produits de condensation avec la 1-2 méthylpentanone (active), la 1-3 méthylhexanone (active).

e) *Réaction avec la Phénylhydrazine*



La paradiméthylaminobenzaldéhyde fournit conformément à la règle, une hydrazone avec la phénylhydrazine.

a) La paradiméthylaminobenzaldéhyde-phénylhydrazone, préparée et étudiée par Knöpfer (31), fond à 148° et est soluble dans l'éther. Les auteurs en ont, par la suite, préparé de nombreux dérivés.

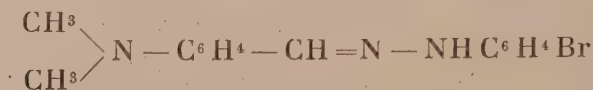
b) E. Noelting et Kopp ont préparé la paradiméthylaminobenzaldéhyde-dichlorphénylhydrazone $\text{C}^{15}\text{H}^{15}\text{N}^3\text{Cl}^2$ par simple combinaison d'addition de la paradiméthylaminobenzaldéhyde avec la paradichlorphénylhydrazine $\text{C}^6\text{H}^3\text{Cl}^2 - \text{NH} - \text{NH}^2$ préparée par eux (32).

Le composé, $\text{C}^{15}\text{H}^{15}\text{N}^3\text{Cl}$, est cristallisé en cristaux jaunes, fusibles à 120°, peu solubles dans l'alcool, mais solubles dans les autres solvants.

(31) Monastshette für Chemie. 30, p. 29-38.

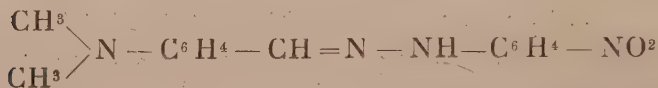
(32) Berichte. 38, p. 3506-3515.

c) Lotte Weill (33) a préparé la paradiméthylaminobenzaldéhyde-bromphénylhydrazone :



composé bien cristallisé en aiguilles gris-brun, fondant à 181°.

d) L. Vecchiotti (34) a étudié la paradiméthylaminobenzaldéhyde-paranitrophénylhydrazone.



Ce composé cristallise de l'alcool et contient un mélange de composés de même formule, mais d'aspect différent. Il fond à 186°.

Du chloroforme, on retire des aiguilles rouges, fondant à 187° en se décomposant, tandis que l'éther acétique ou le toluol contiennent des traces de cristaux verts qui disparaissent au bout de quelques jours.

De l'Acétone, ou mieux encore, du benzène, on obtient par cristallisation un composé vert foncé avec une demi molécule de benzène cristallisation, fondant à la même température que le composé rouge.

Le plus souvent, les dérivés de l'hydrazone de la paradiméthylaminobenzaldéhyde présentent de très belles colorations.

(33) Monastshefte für Chemie. 29, p. 895.

(34) Gazzetta Chimica Italiana. 43, p. 637.

e) Richard Möhlau, A. Viertel et Fr. Reiner (35) travaillant pour la fabrique de colorants Bayer, ont pour cela étudié et mis au point :

1) La diméthylpara-aminobenzalantroquinonyl-1-hydrazone $C^{23}H^{18}O^2N^3$, composé bleu foncé, donnant une solution bleu-violette dans les solvants organiques et rouge dans l'acide sulfurique concentré. Il fond à 234-235°.

2) La diméthylpara-aminobenzalantraquinonyl-2-hydrazone $C^{23}H^{19}O^2N^3$, composé violet foncé donnant une solution rouge bordeaux dans les solvants organiques, orange dans le toluène, rouge carmin dans l'acide sulfurique concentré. Il fond vers 280°.

f) *Réactions sur les amines nucléaires ou arylamines.*

Ayant à étudier l'action de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur les composés arsenicaux arylaminés, j'ai logiquement été amené à étudier d'abord l'action de ce même réactif sur les simples amines aromatiques, pour avoir des points de comparaison et voici quels résultats m'ont donné les principaux essais :

J'emploie en général 1-2 cc. de solution de 5 gr. diméthylaminobenzaldéhyde dans 100 d'HCL au 1/5 pour 5 cc. de la solution d'amine.

(35) Berichte. 45, p. 2233.

I) AMINES PRIMAIRES.

a) *Aniline* $C^6H^5NH^2$. L'aniline en solution aqueuse (eau d'aniline) (5 cc. + 2 cc. de réactif) donne en quelques minutes un précipité orangé rouge ; le chlorhydrate d'aniline en solution aqueuse donne la même réaction.

b) *Les Toluidines* $CH^3 - C^6H^4 - NH^2$. Toutes ont été essayées à l'état de chlorhydrate en solution aqueuse : la para et la métatoluidine fournissent avec deux cc. de réactif immédiatement un beau précipité jaune. Même au bout de un mois, la solution d'*orthotoluidine* traitée de la même façon ne fournit aucun louche.

c) *Les Xylidines* $\begin{array}{c} NH^2 \\ | \\ C^6H^3 \begin{array}{l} \nearrow CH^3 \\ \searrow CH^3 \end{array} \end{array}$. Les trois-xylidines

connues pratiquement, dérivent du *métaxylène* et du *paraxylène* : de ce fait, leur réaction avec la paradiméthylaminobenzaldéhyde sont contraires à ce que nous verrons chez toutes les amines primaires nucléaires ; l'*orthoxylidine* fournit un précipité immédiat, alors que la para et la métaxylidine n'en donnent aucun.

d) *Naphtylamine* $C^{10}H^7 - NH^2$. La solution aqueuse de chlorhydrate d'*a*-naphtylamine ne fournit aucun précipité, même après un mois ; au contraire, celle du chlorhydrate de *b*-naphtylamine donne à peu près immédiatement un précipité immédiat orangé-jaune.

e) *Les Chloranilines* $C^6H^4 \begin{matrix} \diagup Cl \\ \diagdown NH^2 \end{matrix}$. La métachlor-

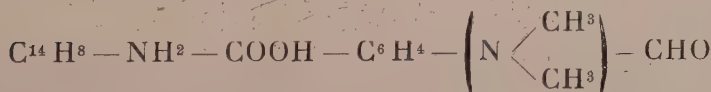
aniline et la parachloraniline en solution chlorhydrique très diluée donnent toutes deux, avec la solution réactif de paradiméthylaminobenzaldéhyde un beau précipité jaune orangé qui se forme immédiatement. Dans les mêmes conditions, l'*ortho-chloraniline* ne donne aucune réaction.

Acide sulfanilique $C^6H^4 \begin{matrix} \diagup NH^2 \\ \diagdown SO^3H^1 \end{matrix}$. La solution

aqueuse d'acide sulfanilique donne de suite avec le réactif un très beau précipité orangé jaune.

Acide anthranilique $C^{14}H^8 \begin{matrix} \diagup NH^2 \\ \diagdown COOH \end{matrix}$. Br. Paw-

leski (36) a étudié cette réaction et noté que la solution d'acide anthranilique donne avec le réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde un produit d'addition rouge caractéristique de formule.



Cette réaction se produit par simple addition, à volumes égaux, des deux composés en solution aqueuse, alcoolique ou benzénique.

Ce composé cristallise du benzol en aiguilles rouges vermillon, fondant à 180-182°, se décom-

(36) Berichte Deuts. Ch. Ges. T. 41, p. 2353.

posant partiellement par cristallisation de l'alcool ou de l'eau, soluble dans l'ammoniaque et dans les alcalis. Il donne avec l'anhydride acétique l'acide acétylanthranilique.

II) POLYAMINES PRIMAIRES.

a) *Les Phénylène-diamines* $C^6H^4 \begin{matrix} \diagup NH^2 \\ \diagdown NH^2 \end{matrix}$. Toutes

ces amines ont été traitées en solution aqueuse chlorhydrique. A 5 cc. de cette solution, on a ajouté 2 cc. de réactif.

La méta et la paraphénylènediamine fournissent la première à la longue, la seconde de suite des précipités très abondants. *L'orthophénylènediamine* ne réagit pas.

III) AMINES SECONDAIRES.

a) *Diphénylamine* $\begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix} \rangle NH$. La solution chlor-

hydrique très diluée de ce composé (5 cc.) ne donne rien avec le réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde qu'une légère coloration vert clair.

IV) AMINES TERTIAIRES.

a) *Diméthylaniline* $C^6H^5 - N \begin{matrix} \diagup CH^3 \\ \diagdown CH^3 \end{matrix}$. La solu-

tion de ce corps dans l'acide chlorhydrique très diluée ne donne aucune réaction de précipitation

avec le réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde.

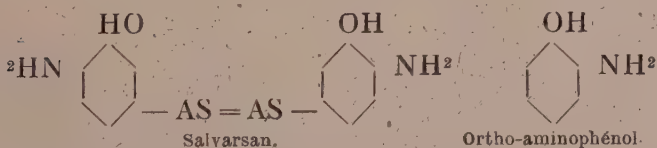
b) Méthyldiphénylamine $\begin{matrix} \text{C}^6\text{H}_5 \\ \text{C}^6\text{H}_5 \end{matrix} \rangle \text{N} - \text{CH}_3$. La

réaction est faite dans les mêmes conditions que précédemment ; il se produit une coloration vert clair et un fort précipité vert jaune, seulement avec un gros excès de réactif.

V) LES AMINOPHÉNOLS.

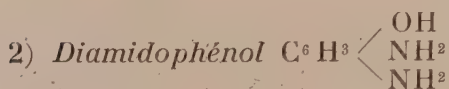
1) Les Aminophénols $\text{C}^6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{NH}^2 \end{matrix}$. On retrouve

ici la même règle générale : les solutions chlorhydriques très diluées de méta et paraaminophénols donnent respectivement avec la para-diméthylaminobenzaldéhyde, et immédiatement, un précipité orangé (para) et jaune orange (méta). La solution d'orthoaminophénol ne donne rien, même au bout de un mois. Ceci peut avoir une importance, si l'on réfléchit que l'orthoaminophénol est plus que probablement un des termes premiers

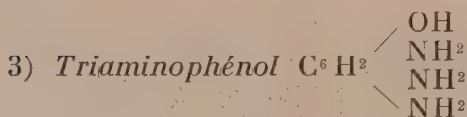


de dislocation du salvarsan dans l'organisme, comme les deux formules opposées permettent de le penser ; nous rappellerons ce résultat quand nous

essayerons d'expliquer les résultats négatifs en clinique de la réaction pour la recherche des salvarsans éliminés par l'urine.



La solution aqueuse chlorhydrique diluée ne donne aucun précipité de suite, mais une coloration rouge sang intense. Au bout de 15 jours, il y a un petit précipité peu important.



Les résultats sont les mêmes que pour les diamidophénols.

Quelle conclusion tirer de ces quelques essais sur les arylamines ?

Toutes ces réactions offrent un caractère général : les composés aminés primaires nucléaires dont les groupements aminés sont en ortho ou en *a* ne donnent aucune réaction de précipitation avec la paradiméthylaminobenzaldéhyde (exception faite de l'orthoxylidine, cas à part, puisqu'elle dérive du *métaxylène*) tandis qu'au contraire, les composés aminés en para ou méta ou en *b* précipitent dans l'ensemble.

NOTE. — Comme on peut le voir, je n'ai pas mentionné de réaction de la paradiméthylamino-

benzaldéhyde avec les amines acycliques, dans le paragraphe réservé à la série grasse.

La réaction a pourtant été essayée sur les aminos que j'avais à ma disposition : l'oxamide, l'acétamide, la butyramide, la triméthylamine, l'urée, ne m'ont rien donné, même au bout de 1 mois. La Mono et la Diéthylamine non plus, mais si l'on ajoutait un très grand excès de réactif (10 cc. et plus), il se produisait un léger précipité blanc. Le fait n'est alors plus comparable vu le changement total des conditions de la réaction.

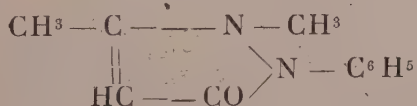
g) *Réaction sur les composés arsenicaux arylaminés.*

La paradiméthylaminobenzaldéhyde donne avec ces composés de très belles réactions de précipitation. Nous réservons ici cette question que nous traiterons en détail dans les chapitres suivants.

h) *Réaction sur les amines alicycliques.* Benzylamine. $C^6H^5-CH^2NH^2$

Ce composé en solution aqueuse chlorhydrique ne fournit aucun précipité avec la paradiméthylaminobenzaldéhyde.

i) *Réaction sur l'antipyrine* (diméthylphénylpyrazolone).



Une solution aqueuse d'antipyrine à 1 0/00 (10 cc.) prend une coloration orangée quand on l'additionne de 1 cc. d'une solution alcoolique à 5 0/0 de paradiméthylaminobenzaldéhyde avec addition de 1 cc. d'acide chlorhydrique concentré. (Cl. Gauthier) (37).

Au bout de 24 heures, il se dépose des houppes de fines aiguilles soyeuses.

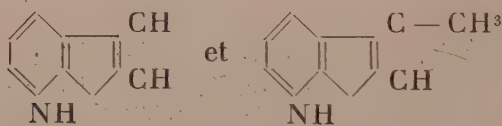
Cette substance colorée est insoluble dans l'éther et dans la benzine, mais teinte le chloroforme en rose et l'alcool amylique en jaune orangé.

Cette réaction se produit aussi avec l'antipyrine en solution dans l'urine et peut alors simuler celle de l'urobilinogène que nous signalons plus loin.

Le pyramidon ne donne aucune de ces réactions.

IV. Réactions avec les composés organiques hétérocycliques.

A). Réaction sur l'Indol, le Scatol, etc...



1) Sans isolement de la matière colorante.

Ehrlich, le premier, a donné la diméthylaminobenzaldéhyde en solution sulfurique additionnée

(37) C. R. Société Biologie. 80, p. 672.

pendant la réaction de quelques gouttes d'HCL, comme un réactif de l'indol et du scatol. On obtient une coloration pourpre caractéristique.

Steensma (38) a repris de très près ces réactions et utilise comme réactif une solution à 2 0/0 de paradiméthylaminobenzaldéhyde dans l'alcool à 96° et il augmente la sensibilité de la réaction par l'emploi d'une solution aqueuse de nitrite de soude à 0,5 0/0. Il utilise ensuite le mode opératoire suivant :

a) *Recherche de l'Indol.* A 2 parties de la solution où l'on veut rechercher l'indol, on ajoute une partie de réactif et goutte à goutte de l'acide chlorhydrique diluée au 1/4 jusqu'à production d'une coloration rouge. On ajoute une ou quelques gouttes de solution de nitrite et l'on obtient une belle coloration rouge foncé qui disparaît bientôt.

Cette réaction est sensible même dans les solutions très diluées.

b) *Recherche du Scatol.* On opère comme pour l'indol. On obtient une coloration bleu-violet par le réactif et bleu foncé par addition de nitrite ; cette coloration est soluble dans le chloroforme.

(38) Hope-Seyler. Zeitschrift für physiol. Chemie. 1906. XLVII, p. 25.

Salkowski (39) critique au contraire, l'addition de nitrite de soude, qui peut, dit-il, induire en erreur. En effet, il peut se produire parfois une coloration rouge, même en l'absence d'indol.

On peut cependant distinguer cette « pseudo-réaction » de celle d'Ehrlich, car, dans le second cas, la couleur ne passe pas dans l'alcool amylique par agitation de la solution avec celui-ci. De plus, elle disparaît vite, tandis qu'en présence d'Indol, la coloration se maintient plusieurs jours, surtout en solution dans l'alcool amylique. Salkowski (40) a montré aussi que :

a) L'acide acétylindolique donne une réaction violet-rouge faible avec la paradiméthylaminobenzaldéhyde, coloration rendue plus nette par addition de nitrite de soude.

b) L'acide indol-propionique fournit avec le même réactif une coloration rose faible, renforcée par le nitrite, qui devient vite orangée et passe.

c) L'acide indolaminopropionique donne une coloration rose.

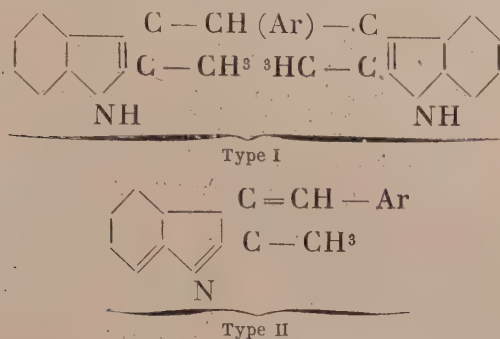
2) Avec isolement de la matière colorante.

Fischer avait vu que les aldéhydes aromatiques se laissant condenser avec 2 molécules de Scatol

(39) Biochem. Zeitschrift. 44, p. 160.

(40) Chemisch Zentralblatt. 1919. IV, p. 1035.

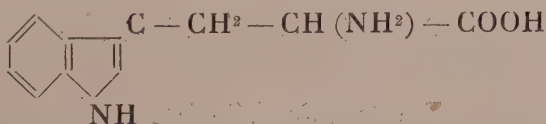
en leucobases (type I) dont l'oxydation donne des colorants du type Rosaniline (type II).



Martin Freund et Lebach (41) ont constaté que ces condensations peuvent avoir lieu en n'employant qu'une molécule d'aldéhyde pour une molécule de scatol et que les produits ainsi obtenus (sans doute du type II) donnent aussi des colorants par oxydation ménagée.

Ces auteurs ont préparé par la suite en employant ces proportions de réactif de très nombreux composés dont plusieurs (42) par condensation de la paradiméthylaminobenzaldéhyde avec le Scatol.

B. Réaction sur le Tryptophane.



Une solution de tryptophane (5 cc.) additionnée

(41) Berichte. 36, p. 308.

(42) Berichte. 37, p. 322 et Berichte. 38, p. 2640.

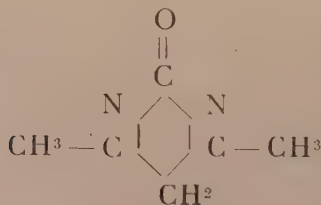
de quelques gouttes de réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde (solution à 2 0/0 dans l'acide chlorhydrique dédoublé développe, après une exposition plus ou moins longue (50 heures environ) à la lumière, une magnifique coloration violette virant rapidement au bleu.

MM. Hugounenq et G. Florence ont utilisé cette réaction pour caractériser le tryptophane, dans les produits d'hydrolise, obtenus au cours de leurs études sur la synthèse des acides aminés dans la cellule vivante (42 bis).

Cette réaction se rattache, d'après Rödhe, à celle qui se produit lors de la réaction de coloration entre la paradiméthylaminobenzaldéhyde et les albumines.

D. Réaction sur la Diméthylcétopyrimidine.

(Acétylacétonurée)



Ce composé préparé par Ewans (43) et étudié par Combes (44) résulte de la combinaison mo-

(42 bis) Hugounenq et G. Florence. — Bull. Soc. Chim. Biologique. Tome II. Janvier-Février 1920. N° 1, p. 16.

(43) Ewans Journ. für Praktische Chemie. 46, p. 352 et 48, p. 489.

(44) Combes Bullet. Societe Chimique. 3^e Série. 7, p. 790.

lécule à molécule de l'urée et l'acétylacétone (pentanedione 2-4).

Il donne avec la paradiméthylaminobenzaldéhyde un curieux produit de condensation très bien défini et particulièrement étudié par O. Stark et M. Bögemann (45).

Ce composé est obtenu par réaction à chaud dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux de 1 molécule de 4-6-diméthyl-2-cétopyrimidine et de 1 molécule $1/4$ de paradiméthylaminobenzaldéhyde dans l'alcool absolu.

Il répond à la formule brute $C^{15}H^{17}ON^3$.

Il cristallise de l'alcool méthylique en petites feuilles rouges fondant à $250-252^\circ$. Il est soluble dans l'eau, les alcools méthylique et éthylique, insoluble dans l'éther, l'éther acétique, le benzène, le toluène. Il est soluble encore dans les acides organiques et l'acide phosphorique quelque soit la concentration en donnant une coloration violet-foncé. Il donne la même coloration avec les acides minéraux, HCL, HBr, SO^4H^2 , très fortement dilués.

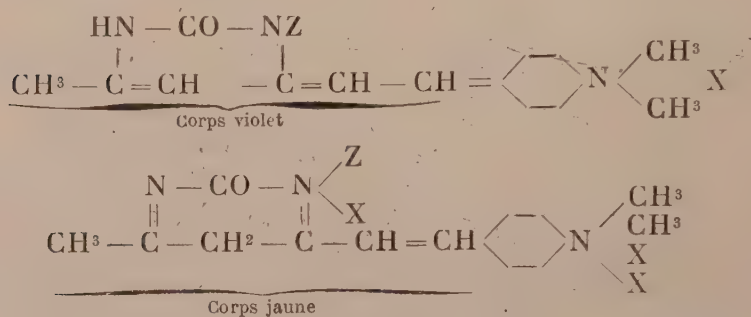
Mais, si les acides employés, sont d'une concentration supérieure à 2N, la solution est alors jaune, mais devient à nouveau violette si l'on étend fortement avec de l'eau.

L'acide nitrique, même très fortement étendu, donne pourtant des solutions toujours jaunes dont on peut précipiter le composé par addition de 2

(45) Berichte. 43, p. 1126, etc., etc..

molécules d'acide. On a ainsi un composé cristallisé en aiguilles jaunes qui devient rapidement violet à l'air, avec départ d'acide.

Stark et Böge man attribuent à ces deux composés les formules ci-dessous : (X et Z sont des radicaux acides) :



E. Réaction sur les Atcaloïdes.

On emploie un réactif contenant 2 gr. de para-diméthylaminobenzaldéhyde dans 6 gr. d'acide sulfurique concentré ; on ajoute après dissolution 0 gr. 4 d'eau distillée. (R. Vasicky) (46).

Pour caractériser l'Atropine, on chauffe dans un verre de montre jusqu'à coloration rouge, un cristal de l'alcaloïde avec quelques gouttes de réactif. La coloration varie du rouge cerise intense au rouge violet par refroidissement et subsiste longtemps.

L'Atropine, l'Hyosciamine et la Scopolamine réagissent de même, mais non l'Homotropine, la Tro-

(46) Zeitschrift. für. anal. Chemie. 54, p. 393.

pacocaïne et la Cocaïne. La morphine et la Codéine se montrent particulièrement sensibles à ce réactif ; la coloration rouge clair apparaît immédiatement à froid.

La quinine fournit une coloration rouge brun par chauffage assez vif et la narcotine et la papaverine une coloration orange par chauffe très légère.

La physostigmine fournit une coloration vert feuillage par chauffage faible et la vératrine une couleur vert-foncé par chauffage plus intense, mais, dans ce cas, la couleur vire bientôt au brun.

V. Réactions en chimie biologique.

a) Réaction sur l'Albumine.

Les albumines, après élimination de la gélatine, qui ne donne pas la réaction, donnent avec la solution sulfurique de paradiméthylaminobenzaldéhyde (Réactif d'Ehrlich) et l'acide sulfurique concentré, une coloration violet rouge due au groupement indolique inclus dans les molécules d'albumine. (Dr. Neubauer) (47).

Steensma (48) pour l'albumine comme pour l'Indol, sensibilise la réaction par le nitrite de soude : il emploie les solutions que nous avons

(47) Pharmaceutische Zentralhalle 1905, p. 89.

(48) Hope-Seyler Zeitschrift für phys. Ch. 1906. T. XLVII, p. 25.

notées à propos de l'Indol — et opère de la façon suivante :

On chauffe l'albumine en « solution » avec de l'acide chlorhydrique dilué au 1/4, et une quantité suffisante de réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde. La partie liquide prend une coloration rouge, qui devient bleue intense si l'on ajoute quelques gouttes de Nitrite de soude. Cette coloration, contrairement à celle obtenue avec le Scatol, ne passe pas dans le chloroforme.

La réaction est plus nette avec l'acide chlorhydrique dilué qu'avec de l'acide sulfurique concentré que Röhde (49) avait choisi pour éviter la production de la réaction de Liebermann. Il est clair que si la diméthylaminobenzaldéhyde ne réagit pas, le Nitrite ne donnera aucune coloration : avec la gélatine par exemple. Le groupe réagissant serait, d'après Röhde, le tryptophane.

b) *Réaction sur l'urobilinogène.*

La présence de l'urobilinogène dans l'urine fraîche ou très putréfiée (50) est mise en évidence par la coloration rose que prend celle-ci par addition d'une solution de paradiméthylaminobenzaldéhyde (Ehrlich).

(49) Hope-Seyler Zeitschrift für phys. Ch. T. XLIV, p. 160-170.

(50) Charnas a montré que la putréfaction de l'urine transforme à nouveau toute l'urobiline en urobilinogène.

La bile donne la même réaction, parce qu'elle contient de l'Urobilinogène (Hémibilirubine de H. Fisher).

Pröcher de « l'Institut für experimentelle Therapie » à Francfort-am-Main, a isolé ce colorant rose produit par la réaction ci-dessus indiquée avec les urines de malades atteints de Typhus, Phtisie, entérites chroniques etc., etc., urines qui toutes donnent des réactions quantitativement importantes.

Son mode d'extraction assez délicat et trop long pour être même résumé ici, est exposé dans le tome 31 de la Hope-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie (1900-1901), p. 520-527.

Il obtient le colorant rouge, sous la forme d'une poudre fine, aisément soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'acide acétique, l'épichlorhydrine, la dichlorhydrine — difficilement soluble dans l'eau — insoluble dans le benzène, le toluène, l'éther de pétrole et l'éther.

La solution alcoolique d'acide picrique donne avec la solution alcoolique du colorant un précipité amorphe brun-rouge. Cette poudre donne dans l'ammoniaque et la soude, une solution jaune, qui, neutralisée par l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique, donne à nouveau le colorant rouge.

Par chauffe avec l'acide chlorhydrique concentré ou l'acide sulfurique dilué, le colorant est très lentement détruit. On obtient le même résultat par l'hydrogène naissant ($\text{Zn} + \text{HCl}$).

Les analyses élémentaires de ce composé ont permis de lui attribuer la formule brute



dont le poids moléculaire = 340.

Le docteur Formanèk, de Prague, a étudié les curieuses propriétés spectroscopiques de ce composé.

Il y a vu trois phases successives :

1^o phase : 3 bandes : λ 559, λ 510 et λ 492 (la plus importante) ;

2^o phase : la bande λ 510 se renforce, tandis que la bande λ 492 s'affaiblit ;

3^o phase (à la longue) : les bandes λ 559 et λ 492 disparaissent tandis que subsiste la bande λ 510 devenue très importante.

Il en est de même si l'on soumet la solution à l'obscurité ; elle varie à l'examen de la même façon. Si l'on additionne la solution avec de l'acide azotique dilué, il y a intensification de la couleur et on a deux fortes bandes d'absorption à λ 559 et λ 492.

Par addition d'ammoniaque dilué (3 gouttes de NH_3 sur 5 cmc. de solution de colorant), la solution devient jaune orange et donne une faible bande à λ 592,7.

Par addition d'une solution alcoolique de soude (1/10), la solution est jaune et donne une raie à λ 492.

CHAPITRE II

Caractérisation des arsénobenzènes à l'aide de la paradiméthylaminobenzaldéhyde

Nous avons réservé, au chapitre I, la réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur les arsenicaux arylaminés antisyphilitiques.

Nous l'étudierons de près dans ce chapitre.

A. TITRE DU RÉACTIF EMPLOYÉ.

La paradiméthylaminobenzaldéhyde, insoluble dans l'eau froide, se dissout bien dès que cette eau contient un peu d'acide fort.

Après bien des essais, je me suis décidé à utiliser une solution de 5 gr. d'aldéhyde dans 100 cc. d'acide chlorhydrique au 1/5^e. La dissolution se fait environ en 2 minutes. L'acidité est nécessaire pour toutes les réactions. Le réactif se conserve pendant plusieurs semaines.

B. ACTION DU RÉACTIF SUR LES ARSENICAUX ARYL-AMINÉS ANTISYPHILITIQUES.

J'ai essayé l'action de ce réactif sur tous les antisypilitiques arsenicaux qu'il m'a été possible de me procurer.

Tous ont été essayés en solution aqueuse, ou aqueuse chlorhydrique, selon le cas, de 1 gr. d'arsénical pour 100 de dissolvant. Le mode opératoire est le suivant :

On prélevait 5 cc. de solution d'arsénical, en les mettant dans un tube à essai et à *froid*, on ajoutait 5 gouttes de réactif. On voyait de *suite*, ou à la longue, se produire les réactions ci-dessous indiquées :

Voici à quels résultats je suis arrivé avec les dérivés arsenicaux :

- a) *Acide arsanilique* sol. aqueuse + Réactif = trouble immédiat qui forme bientôt un beau précipité orangé.
- b) *Atoxyl* sol. aqueuse + Réactif = trouble immédiat, puis formation en quelques minutes d'un beau précipité orangé.
- c) *Hectine* sol. aqueuse + Réactif = trouble immédiat, puis formation très rapide d'un beau précipité jaune.
- d) *Hectargyre* sol. aqueuse + Réactif = trouble immédiat, puis formation très rapide d'un beau précipité jaune.

e) *Enesol* sol. aqueuse + Réactif = trouble immédiat, formation assez rapide d'un précipité orangé marron.

Salvarsan sol. aqueuse + Réactif = trouble immédiat, formation en quelques minutes d'un beau précipité orangé « feu ».

Néosalvarsan

a) Néosalvarsan de la Maison Merck (Formule Ehrlich)
sol. aqueuse + Réactif = trouble immédiat, formation en quelques minutes d'un beau précipité orangé « feu ».

b) Novarsénobenzol

Billon sol. aqueuse + Réactif = id.

Sulfarsénol sol. aqueuse + Réactif = trouble immédiat, formation en quelques minutes d'un beau précipité orangé « feu ».

Galyl sol. aqueuse + Réactif = trouble immédiat, formation en moins d'un quart d'h. d'un beau précipité orangé « feu foncé ».

C. SENSIBILITÉ DU RÉACTIF.

J'ai recherché ensuite la sensibilité de ce réactif:

1) Il donne un précipité caractéristique, avec une dissolution d'atoxyl au 1/90.000^e, au bout de 2 à 4 jours au plus, mais colore encore nettement en orangé, une solution d'atoxyl au 1/400.000^e.

2) Les solutions d'acide arsanilique sont très légèrement moins sensibles.

3) Il donne un précipité en plusieurs jours avec une solution d'hectine au $1/70.000^e$ et une coloration jaune très nette avec une solution au $1/200.000^e$.

4) La sensibilité vis-à-vis de l'hectargyre est un peu plus faible : il donne à la longue un précipité avec une solution au $1/40.000^e$ et colore encore de façon caractéristique une solution aqueuse au $1/150.000^e$.

5) Le réactif donne un précipité net avec une solution d'Enesol au $1/25.000^e$; il colore encore d'une façon caractéristique les solutions au $1/100.000^e$.

6) Il précipite, en plusieurs jours, une dissolution contenant $1/100.000^e$ de salvarsan et colore très nettement une solution au $1/500.000^e$.

7) Il donne encore un précipité avec une dissolution contenant $1/100.000^e$ de Novarsenobenzol ; mais le précipité met plusieurs jours pour se former. Il montre encore une coloration orange caractéristique, avec une solution du même arsenical au $1/500.000^e$.

8) Il se montre tout aussi sensible avec des solutions de Sulfarsenol.

9) La sensibilité du réactif est très affaiblie vis-à-vis du Galyl. Il donne encore un trouble en 25 minutes avec une solution au $1/40.000^e$; mais pour une dilution plus grande, les résultats sont peu nets.

NOTA. — J'ai noté ici la sensibilité du réactif, vis-à-vis des solutions aqueuses des arsenicaux :

je donnerai en temps utile (chapitre 7) sa sensibilité vis-à-vis des liquides complexes où il est dissous (urines, etc.).

D. ACTION DES DIVERS AGENTS SUR LA SENSIBILITÉ DE CETTE RÉACTION.

Je n'ai noté jusqu'ici, que la réaction sur des solutions aqueuses d'arsenicaux. Sa sensibilité varie, quand ceux-ci sont dissous dans d'autres solvants ou dans de l'eau additionnée de solvants divers.

a) *Alcool Méthylique.*

Le Néo-Salvarsan colore cet alcool en jaune, sans paraître s'y dissoudre beaucoup. Si à 5 cc. de cet alcool ainsi coloré, on ajoute du réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde, on n'obtient rien, ni coloration, ni précipité.

Si ensuite, l'on agite du néosalvarsan avec de l'alcool méthylique additionné de $1/10^e$ de son volume d'acide chlorhydrique, il n'y a toujours pas plus dissolution, et l'alcool n'est pas coloré en jaune. Comme dans le cas précédent, il ne donne aucune réaction avec la para diméthylamino-benzaldéhyde.

Ceci est-il dû au fait que le néo salvarsan est peu soluble dans l'alcool méthylique ou à ce que cet alcool gêne la réaction ?

Les deux hypothèses sont également vraies. Si on dédouble une solution aqueuse de Néosalvarsan

avec de l'alcool méthylique, la sensibilité de la réaction est diminuée non de 50 0/0, mais de 300 à 400 0/0. A part dans le cas de concentration élevée en Néo ou en 606 ($1/200^e$ - $1/2.000^e$), on ne voit guère qu'une coloration jaune.

b) *Alcool éthylique.*

a) Le Néosalvarsan ne paraît pas se dissoudre beaucoup dans l'alcool à 95° pur.

Il se dissout en 12 à 20 heures dans ce même alcool additionné de $1/10^e$ de son volume d'acide chlorhydrique.

Cette solution donne avec le réactif les résultats suivants, (en utilisant 5 cc. de solution alcoolique + 5 gouttes de réactif) :

Solution de Néo au $1/200^e$ = coloration orange immédiate, puis précipité orangé feu.

Solution de Néo au $1/2.000^e$ = coloration orange immédiate, trouble après 2 minutes, puis précipité.

Solution de Néo au $1/4.000^e$ = coloration jaune or, trouble léger après 5 minutes, puis précipité à la longue.

Solution de Néo au $1/7.000^e$ = coloration jaune paille foncé; trouble ensuite.

Solution de Néo au $1/10.000^e$ = coloration jaune clair, trouble.

Solution de Néo au $1/20.000^e$ = coloration jaune très clair.

Solution de Néo au $1/30.000^e$ = rien de bien appréciable.

Donc, diminution très grande de la sensibilité de la réaction. De plus, au bout de 24 heures.

sans agitation d'aucune sorte, les précipités sont tous redissous, sauf celui obtenu avec la solution contenant $1/200^e$ de Novarsénobenzol.

b) Si l'on agite dans un autre essai, du Néo-salvarsan, avec de l'eau alcoolique (alcool à 50^o), il s'y dissout aisément, et les résultats ci-dessous montrent que déjà la réaction devient plus sensible que précédemment.

On emploie 5 cc. de solution qu'on additionne de 5 gouttes de réactif.

Solution dans l'alcool à 50^o

- de Néo au $1/200^e$ = précipité immédiat orangé « feu ».
- » $1/2.000^e$ = coloration orangée, et, en deux minutes, précipité orangé.
- » $1/8.000^e$ } = coloration orangée louche en quelques minutes, puis précipité orangé.
- » $1/10.000^e$ }
- » $1/20.000^e$ = coloration orangée qui devient très caractéristique en 20 heures, trouble léger en 30 heures.
- » $1/30.000^e$ = id.
- » $1/40.000^e$ = coloration légère, qui devient très caractéristique en 24 heures.
- » $1/50.000^e$ = id.
- » $1/60.000^e$ = id.
- » $1/70.000^e$ = coloration très légère, qui devient par la suite orangée caractéristique.
- » $1/100.000^e$ = coloration assez visible, mais moins nette.
- » $1/120.000^e$ = rien de net.

En résumé : avec de l'alcool à 50^o , la sensibilité de la réaction est très diminuée encore, mais beaucoup moins qu'avec l'alcool à 95^o et surtout

qu'avec l'alcool méthylique. Avec l'alcool à 50° comme avec l'alcool à 95°, tous les précipités ont disparu au bout de 24 heures, sauf celui obtenu dans la solution au 1/200^e.

Cette redissolution dans l'alcool du produit obtenu par la réaction est souvent assez rapide : elle peut expliquer en partie la diminution de la sensibilité de la réaction.

c) *Ether ; Chloroforme.*

Le Néo y est insoluble de toutes façons.

d) *Agents « Sensibilisateurs ».*

La note de Bertheim signalée au début de ce travail, laisse entendre que le Bichlorure de mercure renforce la réaction de la paradiméthylamino-benzaldéhyde sur le salvarsan.

J'ai tenté dans tous les essais que j'ai rapportés jusqu'ici de sensibilité par le bichlorure. Jamais je n'ai pu rien obtenir dans cet ordre d'idées.

J'ai essayé encore maints réactifs sans jamais augmenter ni en netteté, ni en puissance, la sensibilité de la réaction.

E. CONDITIONS PARTICULIÈRES.

1) *Absence d'influence des métaux.*

Il est à remarquer que dans cette réaction, la présence des métaux dans la molécule de l'arsenical ne change pas *sensiblement*, ni le cours, ni la

vitesse, ni la sensibilité de la réaction qui fournit en fin de compte des produits de coloration identique.

a) Ainsi le salvarsan (606 d'Ehrlich) se comporte exactement vis-à-vis du réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde, comme le Néosalvarsan ou le sulfarsenol qui comportent un atome de sodium dans leur molécule.

b) L'atoxyl, sel sodique, réagit absolument comme l'acide arsanilique : leurs précipités sont identiquement colorés et offrent la même teneur en arsenic.

c) Enfin l'Hectine, sel sodique et l'Hectargyre, sel mercuriel, donnent toutes les deux avec la paradiméthylaminobenzaldéhyde, dans les conditions de vitesse et de sensibilité, pour ainsi dire, semblables, d'identiques précipités jaunes très caractéristiques.

Il semble donc que pour les arsenicaux, le fait d'avoir dans leurs molécules, tel ou tel métal, n'influe en aucune sorte ou du moins pas de façon perceptible, sur la réaction qu'ils offrent avec la paradiméthylaminobenzaldéhyde (ceci peut d'ailleurs se comprendre, puisque l'on opère en présence d'acide chlorhydrique).

2) *Dilution et cristallisation.*

En faisant réagir dans les conditions ci-dessus décrites la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur les solutions aqueuses d'arsenicaux arylaminés, on a

un précipité pulvérulent. On peut du premier coup en quelques heures, obtenir un précipité bien cristallisé (en touffes d'aiguilles jaune orangé brillant dans le cas de l'atoxyl) en faisant réagir la solution de paradiméthylaminobenzaldéhyde, mise en excès, sur des solutions d'arsenical diluées très fortement et *très acidifiées* (par un acide fort). On emploie environ un volume égal de réactif et de solution d'arsenical.

Mais ces conditions de dilution ainsi que les volumes de réactif employés varient extrêmement selon l'arsenical, et l'acidification de sa solution.

F. ATTITUDE DU RÉACTIF VIS-À-VIS DES ARSENICAUX MINÉRAUX ET ACYCLIQUES.

La réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde vis-à-vis des arsenicaux appartient exclusivement aux composés cycliques.

Le réactif ne donne aucune réaction, soit de coloration, soit de précipitation avec les arsenicaux minéraux ou organiques acycliques.

Les quelques essais ci-dessous prouvent cette exclusivité :

a) *Arsenicaux minéraux.*

- 1) Acide arsénieux (solution aqueuse à 5 0/0) 5 cc. + 5 gouttes de réactif = rien.
- 2) Liqueur de Fowler (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = rares filaments blancs qui se dissolvent par agitation.
- 3) Acide arsénique (solution aqueuse à 5 0/0) 5 cc. + 5 gouttes de réactif = rien.

- 4) Arséniate de soude (solution aqueuse à 5 0/0) 5 cc. + 5 gouttes de réactif = rien.

b) *Arsenicaux organiques acycliques.*

- 1) Arrhénal (méthylarsinate de soude)
Solution aqueuse à 5 0/0 (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = rien.
- 2) Cacodylate de soude
Solution aqueuse à 5 0/0 (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = rien.

Il semble donc que cette réaction soit bien particulière aux arsenicaux organiques cycliques, c'est-à-dire pratiquement du point de vue pharmaceutique, aux arsenicaux arylaminés doués de propriétés antisypilitiques.

CHAPITRE III

Etude rapide des composés résultant de la réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur les principaux arsenicaux arylaminés employés comme antisyphilitiques.

J'étudierai ici très sommairement les propriétés de quelques-uns des principaux composés obtenus par la réaction décrite au précédent chapitre.

A. Composé obtenu par réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur l'atoxyl.

On a ici un corps d'une belle couleur orange que l'on obtient cristallisé en aiguilles, par précipitation au sein de grandes dilutions (Cf. Chapitre IV) ou par recristallisation dans l'alcool.

Il fond à 215°.

Il est un peu soluble dans l'eau froide, plus dans l'eau chaude, de même dans l'alcool, presque insoluble dans l'éther et insoluble dans la benzine, le toluène, le chloroforme, un peu soluble dans le sulfure de carbone, et assez dans la glycérine et le formol.

Il donne avec l'acide chlorhydrique une solution limpide et incolore, ainsi qu'avec l'acide sulfurique.

Au contraire, il donne avec l'acide azotique et l'acide acétique des solutions jaunes.

Il est soluble dans l'ammoniaque et la solution est incolore.

Il donne avec la soude « une solution » gélatineuse blanchâtre et avec la potasse une solution qui abandonne une minute après un précipité colloïdal jaunâtre.

L'analyse donne :

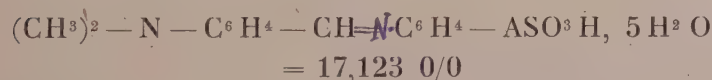
Eau

Poids de matière	0,204
Perte après 6 heures à l'étuve à 110°	0,041
H ² O perdue 0/0	20,09 0/0
Théorie pour un produit à 5H ² O.	20,59 0/0

Arsenic (Méthode Ewins) (a) (b)

Poids de matière	0,122	0,145
N cc. Iode N/20	11,4	13,4
As en poids	0,021375	0,025125
As 0/0	17,32	17,33

Théorie pour le produit :



B. Composé obtenu par réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde avec l'Hectine.

C'est un composé jaune (cuivre jaune) qu'on obtient par réaction en milieu aqueux sous forme d'une belle poudre jaune et qu'on peut avoir cris-

tallisé en dissolvant dans l'alcool et en évaporant. On a alors de fines aiguilles qui commencent à se décomposer à 45° (en se colorant en vert clair), mais fondent à 260°.

Ce composé donne avec l'eau une solution colloïdale verdâtre. Il est bien soluble dans l'alcool dans la proportion de 1 gr. de produit pour cent grammes de solvant. Insoluble dans l'éther, la benzine, le toluène, le sulfure de carbone, à peu près insoluble dans le chloroforme, il l'est un peu moins dans la glycérine.

Les acides chlorhydrique, azotique, sulfurique donnent avec lui des solutions incolores, mais la solution dans l'acide acétique est colorée en jaune.

Il se dissout dans la soude en donnant de suite après un précipité blanc gélatineux, peu épais, soluble par addition d'eau, et dans la potasse, en laissant peu après se déposer un précipité blanc soluble dans un excès. Il est très soluble dans l'ammoniaque en donnant une solution incolore (caractère distinctif de ce composé vis-à-vis de celui obtenu avec l'Hectargyre).

Enfin il est légèrement soluble dans le formol et la solution montre une coloration verte.

L'analyse donne :

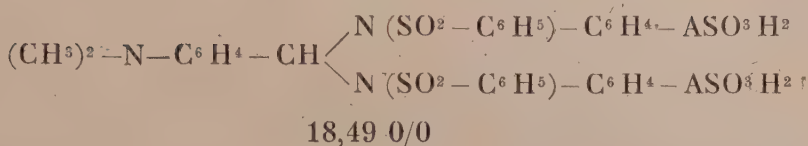
<i>Arsenic (Méthode Ewins)</i>	(a)	(b)
Poids de matière	0,160	0,141
N cc. Iode N/20	16,48	14,4
As en poids	0,0309	0,0270
As 0/0	19,24	19,15

Soit en centièmes Arsenic

trouvé en moyenne :

19,20 0/0.

Arsenic pour un produit :



C. Composé obtenu par réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur l'Hectargyre.

C'est un composé jaune « serin foncé » qu'on obtient cristallisé de l'alcool en fines aiguilles.

Il fond à 252° avec légère décomposition dès 88° en se colorant en jaune vert.

Il est très peu soluble dans l'eau ; il se dissout dans l'alcool dans la proportion de 2 gr. de produit pour cent cc. de solvant en donnant une solution verte.

Insoluble dans l'éther, la benzine, le toluène, le chloroforme, la glycérine, il l'est à peine dans le sulfure de carbone.

Il se dissout dans l'acide chlorhydrique, mais bientôt la solution laisse déposer de très fines aiguilles blanches. Il donne dans l'acide azotique une solution jaune ; il se dissout bien dans l'acide sulfurique et assez bien dans l'acide acétique.

Il se dissout dans la soude, la potasse et l'ammoniaque, mais la solution abandonne presque de suite un épais précipité blanc gélatineux.

Un peu soluble dans le formol, la solution montre une coloration verte.

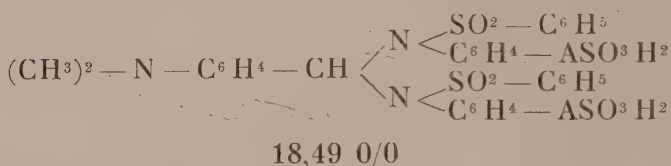
L'analyse donne :

<i>Arsenic (Méthode Ewins)</i>	(a)	(b)
Poids de matière	0,179	0,148
N cc. Iode N/20	17,4	14,6
As en poids	0,027375	0,032625
As 0/0	18,49	18,25

Soit en centièmes Arsenic

trouvé en moyenne : 18,37.

Soit en centièmes Arsenic pour un produit :



D. *Composé obtenu par réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur le novarsénobenzol.*

Ce composé est un beau corps, qu'on obtient par réaction en milieu aqueux sous la forme d'une poudre orangé « feu ». On peut le faire cristalliser de sa solution aqueuse acide très étendue ou encore de l'alcool bouillant par refroidissement ; on a de très fines écailles rouges, fondant à 203°.

Il est très soluble dans l'eau distillée neutre, assez soluble dans l'alcool froid, plus encore dans l'alcool bouillant, en donnant une solution jaune

paille foncée. A peu près insoluble dans l'éther, et le chloroforme qu'il colore à peine en jaune serin très pâle, à la longue; il l'est complètement dans la benzine et le toluène. Il est soluble dans la glycérine et le formol. Il donne avec l'acide chlorhydrique une solution jaune claire; avec l'acide sulfurique, cette solution est vert-jaune clair, tandis qu'elle est rouge « malaga » avec l'acide nitrique et « jaune-feu » avec l'acide acétique.

Il est à peu près insoluble dans l'ammoniaque, qui pourtant décolore ses solutions; l'eau de Javel agit de même. Il donne dans la soude à 30 0/0, ou la potasse à 30 0/0, des solutions jaunes serin foncées.

L'analyse du produit cristallisé de la solution aqueuse donne :

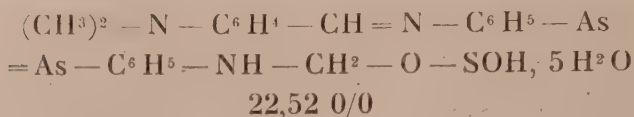
Eau

Poids de matière	0,353
Perte après 6 heures à l'étuve à 110°	0,047
H ² O perdue 0/0	13,31 0/0
Théorie pour un produit à 5H ² O	13,513 0/0

Arsenic (Méthode Ewins) (a) (b)

Poids de matière	0,166	0,129
N cc. Iode N/20	20	15,5
As en poids	0,03	0,0290
As 0/0	22,59	22,51

Soit en centièmes Arsenic pour un produit :



E. Composé obtenu par réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde avec le Galyl.

Ce composé présente l'aspect d'une poudre très belle orangé feu qu'on peut obtenir sous une forme bien cristallisée en fines aiguilles orangées fusibles à 352°, mais commençant à brunir à 130°, par deux cristallisations de la solution aqueuse très étendue, ou de l'alcool. Très soluble dans l'eau froide, il l'est assez dans l'alcool froid et un peu plus dans l'alcool bouillant, dans lequel il donne une solution jaune un peu foncée, il est très soluble dans la glycérine.

Il est à peu près insoluble dans l'éther qu'il teinte à peine et l'est complètement dans la benzine, le toluène, le chloroforme.

Il se dissout très aisément dans les acides forts dilués, donnant une solution jaune clair dans HCL, marron dans l'acide nitrique et vert jaune clair dans l'acide sulfurique ; sa dissolution dans l'acide acétique est jaune-feu.

Il est peu soluble dans les alcalis (soude et potasse) et pratiquement insoluble dans l'ammoniaque. Il donne une solution jaune avec le formol.

L'analyse donne :

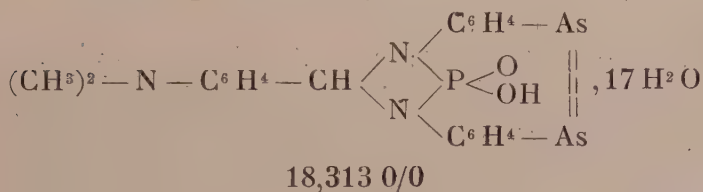
Eau

Poids de matière	0,324
Perte après 6 heures à l'étuve à 110°	0,126
H ² O perdue 0/0	37,037 0/0
Théorie pour un produit à 17, H ² O	37,351 0/0

Arsenic (Méthode Ewins)

Poids de matière	0,122
N cc. Iode N/20	11,78
As en poids	0,02208
As 0/0	18,09

Théorie pour le corps :



CHAPITRE IV

Usage pharmacognosique de la réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur les arsenicaux antisyphilitiques.

De prime abord, il semble que cette réaction n'ait à être utilisée que comme réaction caractéristique des arsenicaux arylaminés antisyphilitiques purs, vu l'instabilité plus ou moins grande de la plupart de ces corps, qui en rend difficile ou impossible l'usage dans des mélanges divers et généralement sous un conditionnement qui doit subsister à l'air libre ou à la lumière.

Il se trouve pourtant que l'on puisse avoir à appliquer cette réaction, pour caractériser et isoler des arsenicaux arylaminés dans un mélange et en particulier dans les deux cas principaux suivants :

- 1) La préparation contenant l'arsenical est une solution ou une émulsion de composés divers (exemple le Galyl) en ampoules spéciales à atmosphère appropriée.

2) La préparation est soumise au contact de l'air et est donnée officiellement comme contenant un ou des arsenicaux (Sirops, comprimés, etc.).

A. *Préparations où le composé arsenical est mélangé à d'autres substances et non exposé au contact de l'air ou de la lumière.*

Le Galyl, tel qu'il est fourni commercialement rentre dans ce cas :

Les ampoules ont la composition ci-dessous :

Galyl	0 gr. 35
Gaiacol	0 gr. 03
Camphre	0 gr. 06
Chlorhydrate de Stovaïne	0 gr. 03
Glucose	1 gr.
Eau distillée.	2 cc. 1/4.

Vue la très grande quantité de galyl par rapport aux autres composés, il suffit d'ajouter au contenu d'une ampoule 5 ou 6 gouttes du réactif, pour obtenir le précipité orangé foncé caractéristique du Galyl. La réaction marchera même avec des ampoules ouvertes depuis plusieurs jours : on laissera déposer le précipité 12 heures.

Si toutefois, l'on veut s'assurer que l'on a bien un précipité dû à la réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur les amino-organiques antisyphilitiques : on reprendra le précipité obtenu et si ses réactions propres sont trop peu nettes,

on recherchera l'arsenic selon la méthode classique, ainsi que nous l'avons fait.

Pour cela :

1) On centrifuge le précipité et on le lave bien jusqu'à ce qu'on ne trouve plus trace d'acide chlorhydrique.

2) On le passe dans un matras avec 20 cc. d'acide sulfurique concentré *pur* (exempt d'arsenic « pour toxicologie ») et on maintient à douce ébullition, jusqu'à destruction complète de la matière organique. Après décoloration totale, on laissera refroidir : on passe dans un ballon, avec 50 cc. d'eau distillée, on rince le matras 2 fois avec 25 cc. d'eau distillée chaque fois et on ajoute ces eaux de lavage dans le ballon.

3) On fait passer 2 heures durant un courant assez lent d' H^2S , purifié selon la méthode d'Armand Gautier (51).

4) On recueille le précipité sur un petit filtre et on lave avec soin avec de l'eau distillée chargée d' H^2S .

5) On le dissout ensuite dans de l'ammoniaque bien pure diluée au 1/4.

6) On peroxyde l'arsenic par chauffage léger, avec 10 cc. d'acide azotique pur (exempt d'arsenic) et on évapore à sec au B.-M.

7) On ajoute au résidu un peu d' SO_4H^2 et l'on chauffe très légèrement pour chasser l'acide nitrique restant.

8) Enfin, le liquide sulfurique étendu d'eau est peu à peu versé dans un appareil de Marsh, monté suivant les dernières indications d'Armand Gautier (51) ou Gabriel Bertrand (52) et dont l'hydrogène sera fourni par attaque de zinc pulvérulent (provenant de l'électrolyse d'une solution de zinc) (53) ou de grenaille de zinc distillée pure rendue attaquable par touche légère de quelques gouttes d'une solution de chlorure de platine.

On emploie de même de l'acide sulfurique pur pour toxicologie dilué au 1/10 et le tube capillaire terminal est lavé et rincé avec soin à l'acide nitrique pur, puis plusieurs fois à l'eau et séché avant l'usage.

On laisse l'appareil fonctionner plusieurs heures: on regardera à la lumière du jour et sur fond blanc, s'il y a un anneau. Il existe toujours si dans l'ampoule, il y avait un peu de l'antisyphtique annoncé si peu que ce soit.

On en mesure l'importance d'après les échelles de Gautier.

9) Bien entendu, à côté de cet appareil, on doit en faire fonctionner un autre, comme témoin,

(51) Armand Gautier. Annales de Chimie et de Physique. 5^e Série. T. 8, p. 384. C. R. Acad. des Sciences T. 129, p. 929. T. 130, p. 284. T. 134, p. 1394. Bull. Soc. Ch. (3^e Série) T. 29, p. 859 et 867.

(52) Gabriel Bertrand. Annales Chim. et Phys. (7^e) T. 29, p. 242.

(53) Kling et Lassieur. Chimie et Industrie. Août 1920, p. 154.

« à vide » c'est-à-dire sans addition de solution arsenique, avec les mêmes réactifs, en prenant les mêmes précautions et pendant le même laps de temps.

Toute cette série d'opérations appliquée au Galyl peut, très évidemment, s'appliquer à n'importe quel composé arsenical dans le même cas.

Toutefois, si le composé suspect contient, en outre, comme cela se présente souvent, des métaux lourds, mercure et antimoine, il faut évidemment les éliminer par les méthodes ordinaires de l'analyse.

Mais, si l'on a de trop faibles quantités d'Arsenic, la précipitation par H^2S se fait mal, d'après M. O. Billeter (54). Cet auteur préfère effectuer la distillation de l'arsenic en présence de SO^4H^2 et de chlorure de sodium.

Cette opération suppose que l'arsenic est au minimum : s'il n'en est pas ainsi, on réalise une réduction complète en ajoutant au moment de distiller un peu de bromure de potassium — (on peut utiliser encore l'acide sulfureux, mais la réduction complète demande deux heures).

On sépare ainsi l'arsenic de tous les métaux, du mercure notamment. L'antimoine cependant distille en très faible proportion, mais on obtient une séparation intégrale par une seconde distillation. L'arsenic est alors en solution chlorhydrique

(54) Helvetica. Chimica. Acta. 1918. T. I. N° 5, p. 498.

et ne peut être ainsi soumis à la réduction par le zinc. Billeter élimine cet acide en ajoutant une quantité calculée de solution d'acide hypochloreux. L'arsenic est alors en liqueur aqueuse, prête à être introduite dans l'appareil de Marsh.

On peut substituer parfois à la réduction par le zinc la réduction électrolytique, officiellement employée pour la recherche de l'arsenic dans les denrées alimentaires.

Ce procédé ancien dû à Bloxam (55) a été étudié récemment par Bruno (56) et on le trouve bien exposé dans Treadwell (57). Il y a des pertes provenant de la formation d'une petite quantité d'arsenic que l'on trouve au fond de l'électrolyseur. Hefti conseille pour éviter cet inconvénient d'opérer à basse température avec un voltage élevé. Malgré ces précautions, Kling et Lassieur (58) n'ont obtenu par cette méthode des résultats quantitatifs insuffisants.

B. Préparations soumises au contact de l'air, données officiellement comme contenant un arsenical antisypilitique.

Bien évidemment, tous les arsenicaux organiques antisypilitiques jusqu'ici employés, craignant sou-

(55) Bulletin Société Chimique de France. A II, p. 157 et Chim. News T. I, p. 31.

(56) Annales des falsifications. 1918. No 113-114, p. 84.

(57) Treadwell Analyse, 2^{me} édition p. 200.

(58) Kling et Lassieur. Chimie et Industrie, août 1920, p. 153-155.

vent plus ou moins le contact de l'air ou de la lumière, ces préparations sont assez rares. On a pourtant les pilules d'Hectine et d'Hectargyre, par exemple.

J'ai eu comme je l'ai dit la bonne fortune, étant préparateur du professeur Morel, de l'assister dans une recherche de novarsénobenzol qu'il fit dans un milieu pharmaceutique très complexe donné officiellement comme en contenant 0,6 0/0 (59).

Le procédé employé fut à peu près identique à celui exposé ci-dessus. 3 gr. du mélange furent dissous dans de l'eau additionnée d'acide chlorhydrique au 1/10 sans s'inquiéter du résidu insoluble. Le réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde ajouté à volume égal donna un précipité brunâtre assez sale. Celui-ci fut minéralisé et traité par la méthode classique exposée plus haut. M. le Professeur Morel ne trouva pas trace d'arsenic à l'appareil de Marsh, tandis qu'il en trouvait très nettement, dans le précipité donné par un même poids de mélange, auquel il avait ajouté lui-même la quantité annoncée de néo-salvarsan.

Ces résultats furent d'ailleurs prouvés par d'autres réactions du novarsénobenzol, telle que celle

(59) Albert Morel « Technique suivie pour la recherche du néo-salvarsan, néo-606 ou Novarsénobenzol dans un milieu très complexe. Comptes-rendus des séances de la Société de Pharmacie de Lyon. 1920, in Bulletin Pharmaceutique de l'Est. N° 5, p. 98.

de Voisenet, sensible au millionième, caractérisant le formol libéré par distillation (59 bis).

J'ai fabriqué artificiellement avec du sulfarsénol beaucoup plus stable que le novarsénobenzol : un sirop contenant 0,5 de sulfarsénol pour cent de sirop d'écorce d'oranges amères. J'ai abandonné ce sirop trois jours et j'ai fort bien retrouvé de l'arsenic en employant la technique ci-dessus exposée.

Cette réaction peut donc, je crois, s'appliquer quand l'on a à rechercher un arsenical organique antisyphilitique cyclique dans un milieu pharmaceutique quelconque. Il faut toutefois prendre soin d'ajouter un volume suffisant de réactif, celui-ci étant précipité, comme nous l'avons vu, par de très nombreux composés (Ch. I).

(59 bis) Réactif de Voisenet : HCl pur et concentré (densité 1,18), auquel on ajoute par litre 1/2 cc. d'une solution de nitrite de potasse à 3 gr. 6 0/0 (0 gr. 01 de NO^2H par litre). Bull. Soc. Chimique. 1905, p. 1198.

CHAPITRE V

Applications cliniques des réactions de la paradiméthylaminobenzaldéhyde

Il était naturel de chercher à appliquer les réactions de la paradiméthylaminobenzaldéhyde à l'usage clinique.

Nous verrons successivement les réactions de cette aldéhyde utilisées en clinique pour la recherche :

1° De l'Indol et du Scatol ; 2° de l'albumine ; 3° de l'Urobilinogène.

J'exposerai ensuite quelques expériences faites en vue d'utiliser en clinique la réaction qu'elle donne avec les arsenicaux organiques antisypilitiques.

1. Réactions de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur l'Indol et le Scatol, appliquées à la clinique.

Nous avons vu au Chapitre I quelles réactions ces composés offraient « in vitro » avec la paradiméthylaminobenzaldéhyde. Plusieurs auteurs, au

premier rang desquels il faut citer les professeurs Porcher et Hervieux, de l'Ecole vétérinaire de Lyon, ont cherché à les appliquer en clinique.

On a ainsi établi des procédés de recherche et de dosage, tant de l'Indol que du Scatol, qu'aussi de l'Indican (indoxyl-sulfate potassique).

En examinant en effet le parallélisme existant entre les fluctuations urinaires de l'indoxyle et les fluctuations intestinales de l'Indol, on peut admettre, avec Porcher et Hervieux, que l'indoxyle urinaire est la forme extérieure, visible et mesurable de l'Indol produit dans les putréfactions intestinales.

Nous exposons ici trois procédés qui permettent de caractériser et de doser l'Indol et ses dérivés, dans l'urine, les fèces et le pus.

A. *Recherche de l'Indican urinaire* (60) (Ehrlich 1902).

On emploie une solution de paradiméthylamino-benzaldéhyde à 1/3 0/0 dans l'acide chlorhydrique dédoublé.

Dans un tube à essai, on ajoute à 1 cc.—1 cc. 1/2 d'urine un égal volume de réactif ; on mélange bien par agitation et on chauffe à l'ébullition. Il se développe une coloration brunâtre. On refroidit et l'on ajoute un excès d'ammoniaque ou d'une solution faible de potasse : on agite, on voit appa-

(60) Merck's Annalen.

raître une magnifique coloration rouge dont l'intensité permet *d'apprécier la quantité* d'indican contenu dans l'urine. Cette réaction très sensible est due à la formation d'une substance colorante, obtenue par union de l'Indoxyle et de l'aldéhyde et donnant avec les alcalis une solution d'un beau rouge.

B. Recherche et dosage de l'Indol-Scatol dans les Fèces (61).

a) *Recherche* : on broie les fèces dans de l'eau : on distille la suspension.

Le distillat est agité avec le 1/4 de son volume d'éther de pétrole. A 10 cc. de cet extrait, on ajoute un cc. de la solution de paradiméthylaminobenzaldéhyde à 2 0/0 dans l'acide chlorhydrique au 1/5^e. S'il y a de l'Indol-Scatol, on obtient une belle coloration pourpre.

b) Le Docteur Curt Moeves a précisé le mode de dosage : Les fèces de la journée sont finement broyées dans la proportion de 30 parties pour 200 parties d'eau dans une capsule et mises en émulsion.

Cette suspension est additionnée d'un litre d'eau et distillée à l'aide d'un courant de vapeur. On mesure le distillat : on en prélève 200 cc. que l'on agite avec 50 cc. d'éther de pétrole : on sépare.

(61) Curt Mœyes. Zeitschrift für. Experimentelle Pathologie und Therapie, T. XI, p. 555 (1912).

A 10 cc. de l'extrait étheré, on ajoute un cc. d'une solution à 2 0/0 de paradiméthylaminobenzaldéhyde dans l'acide chlorhydrique au 1/5^e; on laisse bien reposer et on dissout le colorant dans 4 cc. d'eau distillée.

A l'aide d'un colorimètre, on compare alors cette solution à une solution provenant de la réaction colorée d'un mélange (parties égales) Indol-Scatol donnant une concentration Indol-Scatol 1/100000; cette solution colorée étant obtenue comme l'échantillon à comparer.

(La solution « témoin » doit être fraîchement préparée et l'on doit faire en même temps les réactions du témoin et de l'échantillon : on prélèvera 200 cc. de la solution type Indol-Scatol 1/100000 (obtenue par le mélange à parties égales de solution d'Indol à 1/50000^e avec une solution de Scatol au même titre). — Ces 200 cc. seront agités avec 50 cc. d'éther de pétrole; on opérera de même sur les 10 cc. d'extrait étheré : on utilisera un cc. de réactif et de même 4 cc. d'eau distillée). On trouve ainsi dans le distillat des fèces, une teneur de 16 à 64 0/0 du mélange Indol-Scatol.

C. Recherche de l'Indol dans le pus (62).

M. Ch. Porcher a recherché à l'aide du réactif, à la paradiméthylaminobenzaldéhyde, si l'Indol existait d'une façon constante dans le pus.

(62) Porcher. Comptes-Rendus Acad. Sciences. T. 147, p. 214 (1908).

Pour ce faire, il dilue le pus dans un litre à un litre 1/2 d'eau et agite ces eaux à deux reprises avec 10 à 15 cc. de benzine chaque fois. Sur ces extraits, il essaye l'action du réactif.

Si la réaction est positive, il fait ensuite la réaction caractéristique de l'Indol avec l'eau oxygénée, qu'il a le premier signalée.

De cette manière, M. Porcher a vu que l'Indol n'existait pas toujours dans le pus. (9 réactions positives sur 25 essais. Et chaque fois, il l'a trouvé en quantités extrêmement faibles et absolument insuffisantes pour produire une Indicanurie marquée. Il conclut qu'il ne faut pas rattacher une élimination exagérée d'indican à une fonction pyrogénique s'exerçant ici ou là. « C'est vers l'intestin, « toujours qu'il faut se tourner pour avoir l'explication de l'indoxylurie anormale ».

D. Applications bactériologiques.

A. Böhmé (63), a appliqué ces diverses réactions en bactériologie en employant la technique suivante :

1° Il prépare une solution de 4 parties de para-diméthylaminobenzaldéhyde dans 380 parties d'alcool à 96° et 80 parties d'acide chlorhydrique. (I).

2° Une solution saturée de persulfate de potasse (II). A environ 10 cc. de liquide à examiner (bouillon de culture, il ajoute 5 cc. de la solution I,

(63) M. Böhmé-Centralblatt für bakteriöl. und Parasitenkunde I. Abth. 40, p. 129 (1905).

puis 5 cc. de la solution II. En présence d'Indol, il se produit de suite ou en diluant légèrement, une coloration rouge très vive. Le colorant est soluble dans l'alcool amylique. L'intensité de la coloration diminue à la longue ; mais une stabilité d'au moins 5 minutes est suffisante pour avoir une réaction positive.

La réaction est caractéristique pour l'Indol. Le scatol et les acides scatoliques donnent par le même procédé une coloration vive, mais fugace.

Ces solutions sont sensibles pour une solution contenant 1/1.000.000^e d'Indol.

Le bouillon seul, ainsi que le bouillon de peptone, donne aussi une coloration rouge très vive, mais ne saurait se confondre avec le rouge très net de la dilution d'Indol au 1/1.000.000^e.

Böhmé obtient une réaction positive avec des cultures de B.-Coli, provenant de 4 cultures de processus pathologiques chez l'homme et d'un contenu intestinal de chat.

Elle fut négative avec les cultures de bactéries du typhus, du paratyphus et de la dysenterie. Il semble que cette réaction soit aussi positive avec des cultures de bacille de choléra des poules, mais le fait n'a pu être solidement établi.

II. Réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur les albumines dans les urines (Cf. Chapitre I).

Nous rappelons la manière d'opérer : on chauffe l'urine avec de l'acide chlorhydrique dilué au 1/4

et avec 5 cc. de réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde (solution aqueuse à 5 0/0 dans l'eau très acide (HCL). La partie liquide prend une coloration rouge, qui devient bleu-intense par addition de quelques gouttes d'une solution très diluée de nitrite de soude.

Pour doser par ce procédé l'albumine, on compare simplement avec une échelle colorimétrique, faite *artificiellement* et composée d'une série de tubes contenant des quantités diverses et connues d'albumine dans l'urine et où l'on a appliqué la réaction.

III. Réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur l'Urobilinogène dans la pratique clinique.

Nous avons exposé au chapitre I ce qu'était, du point de vue chimique, cette réaction très sensible due à Ehrlich. Il reste un mot à dire sur son application clinique. Berghausen (64) emploie comme réactif une solution de 20 gr. de paradiméthylaminobenzaldéhyde dans 1.000 d acide HCL dilué (150 cc. HCL pour eau Q. S).

A 5 cc. d'urine *froide*, de suite après l'obtention, (un plus long laps de temps transformerait sous l'action de l'air et de la lumière l'urobilinogène

(64) Berghausen-Pharmazeutische Zentralhalle 1911, p. 382 et Journal Of American Médical Association 1910. T. 2, p. 99.

en urobiline), on ajoute 5 à 10 gouttes du réactif. L'urobilinogène est mis en évidence par une coloration rose ; l'urine normale donne diverses colorations devenant toutes rose-rouge à chaud.

La signification clinique de cette réaction a donné lieu à de nombreuses et vives discussions. Il en ressort cependant qu'une coloration nette rouge-écarlate signifie déjà, à froid, que la maladie a modifiée sensiblement l'urine. Berghausen, en suivant jusqu'au bout de nombreuses recherches, a noté que la réaction était positive avec l'urine des malades atteints d'endocardites et d'infections générales : Phtisie pulmonaire, Malaria, etc... Les infections locales ne donnent pas la réaction : si elle se produit pourtant, il faut en rechercher la cause dans des maladies du foie ou de l'intestin. V. Unverricht a appuyé ces idées en 1916 avec de légères variations (65).

Cependant, cette réaction peut faire défaut au début des endocardites et des fatigues du foie et de la vésicule. On a noté aussi (66) que quand la réaction manque dans l'urine d'un malade atteint de jaunisse, c'est un signe de prochaine obturation du canal cystique.

En conclusion, l'apparition de cette réaction si-

(65) V. Unverricht. Munch. mediz. Wochenschrift. 63, p. 895.

(66) Pharm. Zentralhalle (1905), p. 89.

gnifie selon l'avis de la plupart des auteurs, une aggravation sensible de la maladie (67).

IV. *Essai d'application clinique des réactions de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur les arsenicaux organiques antisiphilitiques.*

Pour étudier clairement ce sujet, nous nous sommes successivement posé les deux questions suivantes :

a) Avant tout, retrouve-t-on les arsenicaux lorsque l'on les ajoute artificiellement « in vitro » dans des liquides animaux ?

b) Retrouve-t-on ces arsenicaux (injectés par voie intra-veineuse ou intra-musculaire) dans les liquides animaux après injection ?

Les quelques essais qui ont été faits, l'ont été avec du novarsénobenzol Billon, du sulfarsénol, de l'Hectine, de l'Hectargyre.

A. *Recherches sur les liquides additionnés « in vitro ».*

Retrouve-t-on les arsenicaux lorsqu'on les ajoute artificiellement « in vitro » dans les liquides et milieux animaux ?

(67) La paradiméthylaminobenzaldéhyde donnant aussi une réaction orangée avec l'antipyrine (Cf. Chapitre II), il importe évidemment avant toute recherche d'Urobilinogène, de constater l'absence d'antipyrine dans l'urine.

La réponse n'est pas évidente, quand on songe à la complexité de ces milieux, dont plusieurs composants : Urobilinogène, Indol-Scatol, Albumine, etc., réagissent déjà eux-mêmes avec la para-diméthylaminobenzaldéhyde.

Nous nous contenterons ici de noter les essais faits et les résultats obtenus.

Dans tous les essais, nous avons employé le même mode opératoire que si l'on avait affaire à une solution aqueuse d'arsénical, soit 5 cc. de liquide à examiner et 4 à 5 gouttes de réactif.

a) *Urine*. Dans tous ces essais, j'ai employé des urines ne donnant pas de réactions avec le réactif de Bougault et d'une composition chimique normale.

Toutes les dilutions ont été faites avec de l'urine.

- 1) Urine seule + 5 gouttes
de Réactif = pas de précipité orangé au bout de 24 heures, coloration rosée de l'Urobilinogène.
- 2) Urine additionnée de 1/100^e
de 914 (68) + 5 gttes
de Réactif = précipité orangé immédiat abondant.

(68) J'ai utilisé le 914 de Poulenc frères « Novarsenobenzol Billon ».

Urine additionnée de

- | | | |
|---------------------------|---------------------|--|
| 3) 1/1.000 ^e | + 5 gttes Réactif = | précipité orangé en moins de 2 minutes. |
| 4) 1/10.000 ^e | » | trouble immédiat léger, précipité net en 10 heures. |
| 5) 1/50.000 ^e | » | trouble en quelques heures, précipité net en 40 heures. |
| 6) 1/100.000 ^e | » | trouble et coloration orangée en 48 heures, précipité en plusieurs jours. |
| 7) 1/200.000 ^e | » | trouble et coloration orangée en 60 heures, précipité encore net en 4 à 5 jours. |
| 8) 1/300.000 ^e | » | rien de précis. |

Ces essais répétés avec du Sulfarsénol, ajouté à l'urine dans les mêmes proportions, ont donné à peu près les mêmes sensibilités réactionnelles. Elles sont un peu moindres avec l'Hectine et l'Hectargyre qu'on ne trouve dans l'urine que jusqu'à une teneur de 1/150.000^e.

Donc « *in vitro* », la réaction est sensible au 1/200.000^e pour le 606, le 914, et composés assimilés dissous dans l'urine. Ce qui paraît plus que suffisant pour les retrouver éventuellement dans les urines des malades « piqués » (surtout à 0 gr. 90).

En effet, cette sensibilité permet de retrouver un demi-milligramme par litre d'urine, teneur qui, si elle existait, nécessiterait plus de 180 litres d'urine, et donc plus de 90 jours, pour éliminer une dose de 0,90 de Néosalvarsan, à condition, de supposer l'élimination toujours égale et uni-

forme. Nous verrons au contraire plus loin avec quelle rapidité et quelle inégalité les salvarsans s'éliminent : la teneur en arsenicaux serait donc, si arsenicaux il y a, toujours de beaucoup supérieure à ce taux extrême de 1/200.000^e

b) *Sang.*

Nous avons recherché l'arsenical dans le sérum et dans le plasma du sang de chien. Nous avons obtenu aisément le plasma, en faisant tomber le sang, soit sur l'oxalate, soit sur une solution d'acide nucléinique dans le carbonate de soude et de chlorure de sodium à 4 0/00 (d'après M. Doyon) (69).

Nous avons employé l'oxalate à 3 0/00 et l'acide nucléinique à 5 0/00, et mis en réaction ici encore 5 cc. du liquide à essayer et 5 gouttes de réactif.

Témoins.

a) Sérum centrifugé jaune clair (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = léger louche soluble par agitation.

b) Plasma oxalaté, centrifugé, jaune or + 5 gouttes de réactif = léger louche, un peu moins soluble par agitation.

(69) Doyon. Comptes-Rendus Académie des Sciences, 27 décembre 1920. T. 171, p. 1402. 10 janvier 1921. T. 172, p. 134 et 820.

c) Plasma nucléaté, centrifugé, jaune or + 5 gouttes de réactif = précipité blanc épais.

Essais.

a) Sérum jaune clair centrifugé :

+ 1/100 ^e	de 914 + 5 gttes réactif =	coloration orangée nette, louche et précipité en 6 h. au plus.
+ 1/1.000 ^e	»	coloration orangée nette, louche et précipité en 12 à 15 heures.
+ 1/10.000 ^e	»	coloration orangée nette, louche et précipité en quelques jours.
+ 1/50.000 ^e	»	coloration orange assez nette, louche à la longue, puis précipité.
+ 1/100.000 ^e	»	coloration orange encore nette.
+ 1/200.000 ^e	»	réaction nulle (70).

(70) Nos expériences ont, comme on le voit, porté aussi sur le sérum, bien que les sérums précipitent certains arsénobenzènes (Arsénophénylglicine, 606, 914, Luargol, etc.), comme l'ont montré Danysz (Principes de l'évolution des maladies infectieuses, p. 31), M. Ch. Fleig (La toxicité du salvarsan. Maloine, Paris 1914) et, pour les sérums humains, M. Rubinstein (Société de Biologie 1921, n° 2, p. 62).

C'est qu'en effet la précipitation ne se fait qu'à la longue, et surtout à 37°, n'est jamais dans ce cas que *très partielle* et qu'alors, toujours, les liquides de centrifugation offrent les réactions caractéristiques des arsénobenzènes.

Ici, nous avons opéré vite et à l'air froid, et les louches vagues qui se sont parfois produits, n'ont en rien gêné les réactions.

b) Plasma jaune or, oxalaté, centrifugé :

+ 1/100 ^e	de 914 + 5 gttes réactif =	précipité orange immédiat.
+ 1/1.000 ^e	» »	précipité orange en quelques minutes.
+ 1/10.000 ^e	» »	trouble immédiat, coloration orange, précipité en 24 h. ou plus.
+ 1/50.000 ^e	» »	coloration orange nette, louche et précipité en quelques jours.
+ 1/100.000 ^e	» »	coloration orange encore nette, louche à la longue.
+ 1/200.000 ^e	» »	réaction nulle.

c) Plasma jaune or, nucléaté, centrifugé :

+ 1/100 ^e	de 914 + 5 gttes réactif =	précipité orange immédiat, en plus du précipité blanc.
+ 1/1.000 ^e	» »	précipité orange en quelques minutes.
+ 1/10.000 ^e	» »	le précipité blanc tombe au fond, la coloration orange est nette ; on voit bientôt un trouble et un précipité orange.
+ 1/50.000 ^e	» »	précipité blanc ; coloration et trouble oranges.
+ 1/100.000 ^e	» »	coloration orange à la longue.
+ 1/200.000 ^e	» »	réaction nulle.

En résumé, dans le sérum comme dans le plasma, on retrouve l'arsenical jusqu'à une teneur de

1/100.000^e et ici encore la réaction sera de reste sensible, si l'on songe que l'on injecte (chez l'homme), au plus, environ un gramme d'arsenical dans une masse de sang de 5 kg. (moins de 5 litres), soit 1/5.000^e et que, chez les animaux, la concentration est beaucoup plus forte (jusqu'à 1,5 0 00 chez le cobaye).

c) *Lait.*

Nous avons employé ici encore les mêmes proportions (5 cc. de lait et 5 gouttes de réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde). Voici les résultats :

Lait seul + 5 gouttes réactif = précipité blanc, pas de coloration sensible.

Lait + 5 gouttes réactif
+ 1/100^e néosalvarsan = coloration jaune d'or, qui devient lentement orange ; formation en 1/4 d'heure, d'un gros précipité orange caractéristique.

+ 1/500^e » coloration jaune serin, qui fonce peu à peu et devient orange ; en une heure, il se forme un gros précipité orange.

+ 1/1.000^e » coloration jaune, qui devient peu à peu orange ; précipité à la longue.

+ 1/5.000^e » coloration jaune claire, qui fonce peu à peu vers l'orange.

+ 1/10.000^e » coloration jaunâtre qui devient jaune foncé à la longue.

+ 1/20.000^e » même réaction, mais moins nette.

+ 1/30.000^e » rien de net.

La réaction de coloration est gênée ici par la couleur blanche-ivoire du lait qui donne de suite,

avec le rouge orangé de la réaction, une couleur variant, selon la teneur en arsénobenzène, du jaune d'or au jaune serin très clair.

Par la suite, ces colorations foncent, et, si la teneur en arsenical atteint 1/5.000^e au moins, on voit très bien la couleur orangée caractéristique se former, puis envahir tout le tube à essai.

Pour les teneurs plus fortes, la réaction est plus rapide et extrêmement nette.

B. *Recherche sur les liquides d'origine animale, après injection.*

Retrouve-t-on les arsenicaux dans les liquides éliminés par l'individu à qui on les a injectés ? Passent-ils complètement ou partiellement intacts à travers l'organisme ?

Ayant acquis, par les essais indiqués précédemment, la certitude que, lorsque l'on ajoutait une quantité même très minime d'arsenical à un liquide d'origine animale, on le retrouvait toujours, même après plusieurs jours à l'air libre, nous avons fait des essais identiques en employant toujours les mêmes quantités de réactif et de liquide réagissant (celui-ci recueilli après l'injection).

a) *Urine.*

Il importait d'abord de rechercher à quel moment précis l'élimination urinaire des arsenicaux était la plus importante, de façon à recueillir l'urine au moment où elle devait en être le plus

chargée et à se mettre ainsi dans les conditions les plus favorables.

D'après Gréven (71), le salvarsan s'élimine dès une demie heure après son injection, si l'on opère par voie intra-musculaire. Il y a ensuite une décharge entre le troisième et le sixième jour après la piqure (72), mais on retrouve encore de l'arsenic pendant plusieurs semaines (Bornstein)

On a d'ailleurs remarqué que cette élimination se fait parfois plus vite et plus abondamment par les fèces.

Par voie intra-veineuse, l'élimination débute 5 à 15 minutes après l'injection ; elle dure très notablement 5 ou 6 heures ; dans la suite, du deuxième au cinquième jour, (73) la quantité d'arsenic dans l'urine tend à devenir très faible, mais on en peut constater des traces pendant plusieurs mois après l'injection (Ulmann) (74).

L'élimination des divers novarsénobenzols administrés par injection musculaire ou intra-veineuse paraît aussi rapide que celle du salvarsan. Mais elle est ralentie de moitié, lorsqu'ils sont

(71) Gréven. Munch. Médiz. Wochenschrift 4 oct. 1910.

(72) Jeanselme et Bongrand. Soc. Méd. Hôpitaux. 10 décembre 1910.

(73) Munch. Médiz. Wochenschrift. 1911. N° 33, d'après Pharmaz. Zeitung 1911, p. 746.

(74) Tendron. Soc. Méd. Hôpitaux. Paris. 18 nov. 1910, p. 475.

utilisés en injections sous-cutanées (75), comme on le conseille actuellement (76) (Sicard, Poulard, Minet, Emery et Morin, etc...).

L'Atoxyl s'élimine rapidement, et en masse, les premières heures ; au bout de deux ou trois jours, on n'a plus que des traces d'AS ; après trois semaines, on ne retrouve plus rien dans les urines (77, 74).

L'hectine s'élimine par moitié dans les premières 24 heures, mais on trouve des traces d'arsenic dans l'urine jusqu'au 25^e jour.

L'arsénophénylglycine (Spirarsyl) s'élimine plus lentement, l'élimination, notable dès le début, est intense du quatrième au huitième jour et se poursuit plusieurs semaines (78). Cependant, il semble que, pour les arsenicaux, si l'organisme a été modifié, soit par une médication mercurielle, soit par l'action d'une précédente injection du médicament lui-même, le rythme éliminatoire, soit un peu perturbé (79).

(75) Kohn-Abrest, Sicard. *Parf. C.-R. Acad. Soc.* 1921. T. 172, p. 301.

(76) Poulard. *Presse médicale*, 9 juin 1920. *Progrès médical*, 1920. P. 275. Minet. *Progrès médical*, 1^{er} janvier 1921. P. 8. Soc. Méd. Hôpitaux. 3 déc. 1920. Emery et Morin. *Bull. Méd.* p. 549. 16 juin 1920.

(77) Blumenthal et F. Herschmann-Bioch. *Zeitschrift*. T. 10, p. 240-244.

(78) Tendron. *Bull. Soc. Path. Exotique*. 1909. P. 625.

(79) Jeanselme, Bongrand, Chevall. *Soc. Méd. Hôpitaux Paris*. 16 déc. 1910.

Je n'ai pas eu la chance de rencontrer de malades traités avec tous ces arsénicaux. J'ai eu à faire à des malades en traitement spécifique à l'hôpital Desgenettes, que le Docteur Moutot, chef du service, avait très aimablement mis à ma disposition.

Les seuls arsénicaux, qui aient été employés pendant les 40 jours, pendant lesquels j'ai journellement passé dans ce service, sont : le 914 (80), le Galyl, et le Sulfarsénol, et toujours par injection intraveineuse. C'est donc sur ces trois arsénicaux seulement que portent les essais d'application clinique humaine que j'ai fait.

Ces malades étaient piqués vers 10 heures du matin et les urines, pour chacun d'eux, étaient recueillies, *autant que possible*, aux heures suivantes, déterminées d'après les données sur l'élimination exposées ci-dessus :

- a) La première fois, 1/4 d'heure ou 1/2 heure après l'injection.
- b) La deuxième fois, vers 14 heures.
- c) Les autres fois, tous les mictions pendant 6 jours étaient recueillies, chacune dans un flacon séparé, et soumises aux essais 1/2 heure au plus après.

Voici quelques observations :

Ces malades étaient en cours de traitement et avaient tous subi préalablement, chaque semaine,

(80) Novarsénobenzol Billon, de Poulenc frères ou Rhodarsan des Usines du Rhône.

une injection de 0 gr. 30, 0,45, 0,60 et 0,75 de néo-salvarsan.

I) X., *Gendarme*, piqué le 22 septembre 1920 à 10 heures. 1/2 avec 0 gr. 90 de Novarsénobenzol Billon.

1^{re} urine après la piqûre :

5 cc. de cette urine + 5 gouttes de réactif = Rien, coloration jaune foncée non caractéristique.

7 cc. de cette urine + 5 gouttes de réactif = Rien, coloration jaune foncée non caractéristique.

7 cc. de cette urine + 10 gouttes de réactif = Rien, coloration jaune foncée non caractéristique.

Si l'on ajoute des *traces* de Néo à cette urine, on obtient un précipité orangé.

La deuxième urine après la piqûre, et celles des 23, 24, 25 septembre, traitées comme la première ne donnent pas mieux. On obtient parfois des filaments blancs solubles dans un excès de réactif ; ils se produisent aussi bien avec une urine normale et sont dûs uniquement à une altération du réactif.

II) Y., *Fantassin*.

Urine prise le 23 septembre 1920, veille de la piqûre :

5 cc. de cette urine « témoin » + 5 gouttes de réactif = rien, même après 30 heures.

7 cc. de cette urine « témoin » + 5 gouttes de réactif = rien, même après 30 heures.

7 cc. de cette urine « témoin » + 10 gouttes de réactif = rien, même après 30 heures.

Y... est piqué le 24, à 9 h: 45 avec 0 gr. 90 de sulfarsénol.

La première urine, la seconde, celles du 25, du 26, traitées comme le témoin ne donnent ni coloration orangée, ni précipité. Celles du 27 donnent à la longue un précipité *cristallin* rouge-foncé, qui, isolé, ne décèle pas d'arsenic à l'analyse. Il se produit d'ailleurs souvent avec de l'urine normale, que l'on a additionnée de réactif, dans les proportions que nous employons ici.

III) C... Chasseur à cheval.

Urine la veille de la piqûre :

- 5 cc. de cette urine «témoin» + 5 gouttes de réactif = rien, même après 24 heures ; coloration orangée non caractéristique.
- 7 cc. de cette urine «témoin» + 5 gouttes de réactif = rien, même après 24 heures ; coloration orange non caractéristique.
- 7 cc. de cette urine «témoin» + 10 gouttes de réactif = rien, même après 24 heures ; coloration orange non caractéristique.

C... est piqué le 28 septembre 1920, avec 0 gr. 75 de Rhodarsan.

La première urine recueillie à 17 heures, comme celles qui suivent, ne donne qu'une coloration orange non caractéristique, qui se montrait déjà avec l'urine émise la veille de la piqûre, mais pas de précipité vrai. On a le plus souvent formation du précipité grenat cristallin, dont nous venons de parler.

IV) B... *Fantassin*.

L'urine de la veille de la piqûre ne donne rien.

B... est piqué le 28 avec 0 gr. 75 de Novarsénobenzol Billon. La première urine donne une coloration orange peu nette, mais pas plus que celles qui suivent, elle ne fournit de précipité caractéristique.

V) Cou... *Fantassin*.

L'urine de la veille fournit un précipité rouge grenat cristallin net.

Cou... est piqué le 10 octobre avec 0 gr. 90 de Novarsénobenzol Billon.

Ses urines offrent la coloration orange ordinaire et des précipités grenats *cristallins* moins abondants que pour l'urine témoin.

IV) Ch... *Fantassin*.

Urine « Témoin » de la veille de la piqûre :

5 cc. de cette urine « témoin » + 5 gouttes de réactif = rien, coloration orangée ; après 24 heures, pas de précipité.

7 cc. de cette urine « témoin » + 5 gouttes de réactif = rien, coloration orange ; après 24 heures, pas de précipité.

7 cc. de cette urine « témoin » + 10 gouttes de réactif = rien, coloration orange ; après 24 heures, pas de précipité.

Ch... est piqué le 15 octobre 1920 à 0 gr. 90 de Novarsénobenzol Billon.

De suite, il s'évanouit, puis il vomit.

La première urine donne une coloration orange foncée caractéristique et 5 cc. de cette urine, additionnés de 10 gouttes de réactif et de 10 gouttes de HgCL à 10 0/0, ne donnent rien de mieux.

La seconde urine est très trouble et extrêmement riche en urates et en phosphates. Le malade à ce moment va tout-à-fait bien.

Cette urine donne encore avec parcimonie une coloration orangée à peine caractéristique.

Le malade passe une très bonne nuit et les urines du 6 octobre au matin sont encore troubles : elles donnent une coloration orangée-sanguine nullement caractéristique. Les urines qui suivent sont d'abord troubles, puis limpides et ne donnent pas d'indication.

En résumé, sauf dans le dernier cas, qui est simplement douteux et qui présente un ensemble de conditions anormales, on ne voit jamais ce réactif si sensible des arsénobenzènes, en déceler dans l'urine.

b) *Sang.*

Mes essais ont été faits sur des chiens : voici quelques expériences.

A) Chien de 2 ans, 5 kilogs.

- a) Prise de sang à 17 h. 30 : sérum (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = précipité blanc léger soluble.
- Plasma exalaté (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = précipité blanc léger soluble.
- Plasma nucléaté (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = précipité blanc épais.

- b) Injection par la saphène à 17 h. 42 de novarsénobenzol Billon (0 gr. 15 par kg.) dissous dans 10 cc. d'eau distillée.
- c) Prise de sang à 17 h. 41 : Plasma oxalaté, *très hémolysé* (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = précipité orangé caractéristique.
Plasma nucléaté, très hémolysé (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = précipité épais orangé caractéristique.
Plasma simple (81), très hémolysé (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = précipité orangé caractéristique *très net*.
- d) A 17 h. 55, le chien meurt.

Les précipités orangés ont parfois été assez longs à se former ou à se déposer, principalement pour le plasma nucléaté. Ils sont *tous très nets* au bout de 24 heures et, isolés, ils sont caractéristiques.

22 mars 1921. Chien de 1 an, 6 kilogs.

- a) Prise de sang à 14 heures : sérum (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = précipité léger soluble.
Plasma oxalaté (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = précipité léger soluble.
Plasma nucléaté (5 cc.) + 5 gouttes de réactif = précipité blanc épais.
- b) Injection par la veine mésaërique de Novarsénobenzol Billon (0 gr. 10 par kg.) dissous dans 10 cc. d'une solution alcaline faible (5 gr. NaCl et 4 gr. Co^3Na^2 pour 1.000 cc. d'eau) à 14 h. 41.

(81) On sait que le néosalvarsan, le 606, le novarsénobenzol, etc., « in vivo » comme « in vitro » rendent pendant un certain temps le sang incoagulable et hémolysent. (Fleig (La Toxicité du Salvarsan. Maloine, éditeur, Paris, 1914, p. 113). A. Fzanck et Ch. Flandin et A. Tzanck in C. R. Société Biologie. N° 3. 22 janvier 1921, p. 117). On a donc le plasma par centrifugation.

- c) Prise de sang à 14 h. 43 : 5 cc. Plasma simple, *pas hémolysé* + 5 gouttes de réactif = trouble, qui devient peu à peu un beau précipité orange.
- 5 cc. Plasma oxalaté, *pas hémolysé* + 5 gouttes de réactif = trouble qui devient peu à peu un beau précipité rouge un peu moins net, (devient très net après 6 h.).
- 5 cc. Plasma nucléaté, *pas hémolysé* + 5 gouttes de réactif = trouble qui devient peu à peu un beau précipité orange très net en 12-24 heures.
- d) Prise de sang à 15 h. 15 : Les 3 plasmas sont un peu hémolysés ; ils donnent avec le réactif des réactions identiques à celles qui précèdent immédiatement.
- e) 3^e prise de sang à 16 h. : Les 3 plasmas sont très hémolysés ; les réactions sont identiques, les précipités légèrement plus longs à se former.
- f) 4^e prise de sang à 18 h. : Le chien meurt de suite après la prise.

Les 3 plasmas sont extrêmement hémolysés : les réactions sont toujours très nettes et caractéristiques, mais les précipités sont lents à se former ; le dernier plasma recueilli non additionné de réactif, coagule au bout d'une heure.

De ces 2 observations, faites sur des chiens à qui j'ai injecté des doses énormes de salvarsan, il ressort que, pendant une première période qui dure 5 ou 6 heures, le sang est incoagulable et que, dans le plasma, d'abord incolore, puis très vite hémolysé, on retrouve très nettement le Néosalvarsan.

B) Pour suivre la destinée du « 914 », j'ai laissé vivre les chiens plus longtemps en leur injectant des doses moindres, mais suffisantes pour que l'on puisse voir bien nettement, et en ne prenant du sang qu'après les premières heures.

Chien de 8 kilogs.

a) 4 mai. A 8 h. 55. Injection par la saphène de 0 gr. 45 de Novarsénobenzol Billon (0 gr. 05 par kilog).

b) Le soir à 17 h. 10. Prise de sang par la carotide ; centrifugation.

Plasma très hémolysé ; 5 cc. de ce plasma + 5 gouttes de réactif = coloration marron-jaune, puis précipité jaune orangé net.

A 17 h. 25. Un gros caillot se forme dans le plasma : 5 cc. de plasma hémolysé incomplètement coagulé + 5 cc. de réactif = coloration marron-jaune, puis précipité jaune orangé net.

c) A 18 heures : prise de sang ; centrifugation.

A 18 h. 10, un caillot important se forme dans le plasma : 5 cc. de ce plasma hémolysé + 5 cc. de réactif = coloration marron, puis par la suite un très léger précipité jaune foncé.

d) A 18 h. 45, prise de sang ; centrifugation.

Résultat en tous points identique à ceux obtenus lors de la précédente prise de sang, mais la coloration est moins jaune et il n'y a, à la longue, qu'un précipité extrêmement léger.

e) A 21 heures : prise de sang ; centrifugation.

Très gros caillot blanc de Fibrine qui occupe les 2/3 du plasma : le sang non centrifugé coagule encore mal (pas de prise en masse) : 5 cc.

de plasma, hémolysé et mal coagulé + 5 cc. de réactif = coloration légèrement jaune-marron, puis par la suite *trouble* net (plus de précipité).

Le lendemain 5 mai, à 6 heures, le chien meurt.

De cette observation, que plusieurs autres ont confirmée, il semble ressortir qu'à la première période d'incoagulabilité absolue, pendant laquelle on voit très nettement les réactions colorées du salvarsan, en succède une autre d'un peu plus longue durée (6-10 heures) (82), pendant laquelle l'incoagulabilité est de plus en plus imparfaite, la coloration des réactions des arsenicaux est de moins en moins nette et les précipités de moins en moins importants (quoique cette réaction se maintienne toujours suffisamment probante), tandis que l'hémolyse se maintient toujours.

C). Pour voir la disparition du néo-salvarsan dans le sang, j'ai enfin fait durer mes chiens, d'abord en leur épargnant toutes les nombreuses prises de sang qui m'ont donné les résultats jusqu'ici exprimés et, surtout, en leur injectant des doses bien moins toxiques.

Voici une expérience (10 mai).

Chien de 5 kg. 500, 8 ans.

Injection de 0 gr. 12 de Novarsénobenzol Billon par la Saphène à 18 heures le soir (0 gr. 015 par kilogram).

(82) Variable selon le sexe, la force du chien et la dose injectée.

1^{re} prise de sang, le 11 mai à 10 heures (16 heures après) : le sang coagule en 4 minutes, mais *légèrement* moins bien que du sang normal : le caillot n'est pas aussi dur qu'un caillot de sang normal. Le sérum centrifugé est incolore.

5 cc. de sérum + 5 gouttes de réactif = coloration jaune-verte *orangée*-clair, puis en quelques minutes trouble léger caractéristique.

2^e prise de sang, le même jour à 18 h. (24 h. après). Le sang coagule en 4 minutes, le sérum centrifugé est incolore.

5 cc. de sérum + 5 gouttes de réactif = coloration jaune-vert à peine orangée ; pas de trouble en 12 heures.

3^e prise de sang, le lendemain 12 mai à 10 h. (Soit 40 h. après l'injection). Le sang coagule normalement ; le sérum est incolore.

5 cc. de sérum + 5 gouttes de réactif = coloration vert jaune clair ; cette coloration n'est plus vraiment caractéristique, mais ne se produit pas à ce point d'intensité avec 5 cc. de sérum normal additionnés de 5 gouttes de réactif.

4^e prise de sang, le 13 mai à 14 h. (68 h. après l'injection). Le sang coagule normalement : le sérum centrifugé est coloré légèrement en jaune, (couleur du sérum normal).

5 cc. de sérum + 5 gouttes de réactif = coloration jaune verte un peu plus accentuée qu'un témoin normal (arsenic à l'appareil de Marsh).

5^e prise de sang, le 14 mai à 14 h. (92 h. après l'injection). Le sang coagule normalement : le sérum est coloré légèrement en jaune.

5 cc. de sérum + 5 gouttes de réactif = coloration jaune-verte à peu près identique à celle fournie par un témoin (sérum normal) (traces à l'appareil de Marsh).

A partir de ce moment là, on ne voit plus rien avec cette réaction ; il semble donc qu'il ne reste plus dans le sang que des traces d'arsénical, décelables seulement à l'appareil de Marsh.

En somme, dans cette troisième phase, le sang a repris sa coagulabilité ; le sérum, d'abord incolore, reprend sa couleur normale jaune pâle ; la réaction, encore nette 15 heures après l'injection, n'offre bientôt plus la nuance orangée seule caractéristique et finit par devenir très imprécise en quelques jours ; la seule comparaison avec un témoin normal permet dans cette dernière période de soupçonner l'injection d'un arsénical.

Et encore est-il probable que *l'arsenic* seul et non l'arsénical donne lui-même cette coloration. *On ne retrouve vraiment dans ces expériences la réaction du néo que pendant 24 heures environ après l'injection.*

D) *En résumé*, après l'injection intraveineuse de novarsénobenzol, on voit, au point de vue des

résultats dans le sang, 3 périodes nettes (83).

1^e phase. Elle débute de suite après l'injection et dure 5 ou 6 heures. Le sang est incoagulable : il se produit une hémolyse du plasma (que l'on peut éviter pendant les 20 ou 25 premières minutes en injectant l'arsenical dissout dans une solution alcaline faible) ; les réactions du plasma avec le réactif sont très nettes et les précipités très abondants et beaux.

2^e phase. Elle dure environ 6 à 10 heures.

L'hémolyse du plasma se maintient, mais l'incoagulabilité du sang est de plus en plus imparfaite ; les réactions de coloration du plasma sont de moins en moins nettes et les précipités de moins en moins abondants, pour n'être plus, en fin de phase, que des troubles.

3^e phase. Elle dure plus ou moins longtemps, suivant les conditions présentées par le sujet et les doses employées (10 h.-30 h.).

Le sang coagule au bout de quelques minutes (3-5) et on ne voit plus d'hémolyse. Le sérum incolore ou à peine teinté en jaune très pâle donne avec de réactif de simples troubles, puis des colorations faibles qui vont s'atténuant très vite dans les prises de sang suivantes pour finalement ne plus rien donner de caractéristique.

(83) Il est évident que tous les chiffres mesurant la durée de ces phases varient, *je le répète*, avec la dose injectée, le poids, le sexe et l'âge de l'animal.

On suit donc très bien la destinée de l'arsenical dans le sang à l'aide du réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde. On voit qu'il y a un rapport entre la teneur du sang en salvarsan et la coagulation qui réapparaît à mesure que les réactions indiquent des doses moins importantes d'arsenical dans la circulation — pour régner à nouveau complètement quand ces doses sont trop faibles — et que, par ailleurs, l'hémolyse suit l'incoagulabilité dans son apparition et sa disparition.

c) *Lait.*

Il nous a malheureusement été impossible de nous procurer du lait de femme soumise au traitement par les arsénobenzènes. Nous nous contenterons donc, par nécessité, de rapporter ce qui a été écrit à ce sujet.

Au début de la médication arsenicale, plusieurs auteurs avaient prétendu retrouver du salvarsan dans le lait des nourrices salvarsanisées.

M. le Professeur Barthe (84) en 1912, contestant tous les résultats positifs obtenus sur l'élimination de l'arsenic organique sous la forme même où il a été injecté, en note principalement l'absence dans le lait de femme soumise au traitement par le salvarsan. Il montre que les résultats obtenus même pour rechercher la présence de l'arsenic dans ces laits sont contestables s'ils sont obtenus,

(84) Bulletin des Travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux, 1912, p. 342.

avec le réactif de Bougault. (Celui-ci en effet, ne doit être employé que dans des liquides privés de matière organique).

Plus récemment, M. Webster (85), étudiant l'élimination de l'arsenic à la suite d'injection d'arsénobenzène, la trouve très variable et il déclare qu'il ne trouve pas d'*arsenic* dans le lait des nourrices salvarsanisées. En somme, ici encore, il semble qu'on ne doive pas retrouver le 606 ou autre arsenical en nature dans le lait de femme à qui l'on en a injecté. Et même, il est plus que douteux qu'on y trouve de l'arsenic.

d) *En résumé*, on retrouve toujours les arsenicaux organiques quand on les ajoute à l'urine, au sérum, au plasma, etc... S'il est vrai qu'après injection intra-veineuse, on en retrouve pendant quelques heures dans le plasma du sang, *lieu même de l'injection*, on n'en peut pas moins dire, qu'après un certain temps et après passage à travers l'organisme où il se trouve exposé à l'action de mille réactions chimiques, on n'en trouve pas dans les liquides sécrétés normalement par cet organisme.

Il semble qu'on soit alors autorisé à déclarer que l'organisme n'élimine pas de 606 ou autre arsenical en nature ou plus exactement pas en quantité décelable par ce réactif pourtant si sensible.

(85) The Pharmaceutican Journal (13 mai 1916, p. 500).

Il paraît exact de dire que ces corps sont décomposés dans leur passage à travers l'organisme, ce qui est conforme d'ailleurs à l'idée chimique que l'on peut se faire de la destinée de composés aussi fragiles que le 606 ou le 914 vis-à-vis des puissantes réactions qui ont lieu dans l'organisme.

Pourtant, objectera-t-on, certains auteurs (86) ont prétendu caractériser le 606 en nature dans les urines, dans le lait, etc... A l'appui de ces dires, on utilise encore des réactions permettant de caractériser les arsenicaux dans les urines, surtout la Réaction d'Abelin, par diazotation, la recherche de l'arsenic au réactif de Bougault, ou à l'appareil de Marsh, la réaction de Voisenet pour les néosalvarsans, etc... (Cf. Chapitre III).

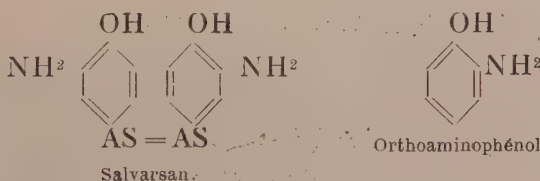
Il est vrai ! mais les divers cas se fondent : les réactions, utilisées par les uns ou les autres, ne sont pas caractéristiques des molécules « arséno-benzène », mais de l'une ou de l'autre des fonctions chimiques de ces corps, comme nous l'allons voir en entrant dans le détail.

Abelin propose de reconnaître, avons-nous dit, le salvarsan et le néo, éliminé dans les urines par une réaction de diazotation ordinaire avec le nitrite de soude, et formation d'un azoïque rouge avec la résorcine.

(86) J. Abelin, prétend retrouver tout le salvarsan, ou presque, dans l'urine sans altération (in Munich. Mediz. Woche 1911, n° 33 d'après Pharmaz. Zeitung, 1911, p. 746); S. de la Vella et J. Nonell. Société Espagnole de Dermatologie et Syphiligraphie. Juin-juillet 1911, etc...

Or, en fait, cette réaction ne s'adresse qu'aux fonctions amines primaires de la molécule salvarsan et il suffit que dans les urines il y ait un composé offrant une fonction de ce genre pour que la réaction se produise.

La molécule salvarsan n'est pas nécessaire, et si l'on cherche comment elle se peut décomposer, on voit que très probablement, elle libère de l'Orthoaminophénol. Ce composé, dissous dans l'urine normale, donne, par cette même réaction de diazotation, un azoïque rouge en *tous points identique* avec l'azoïque décrit par Abelin et obtenu avec les salvarsans.



S'il reste vrai que la plupart des urines émises après injection de 606 ou 914 donnent cette réaction, il l'est aussi qu'elle n'est pas caractéristique de la molécule salvarsan.

Est-il besoin de dire que toutes les réactions décelant l'arsenic ne valent évidemment que pour déceler ce métalloïde et nullement pour caractériser la molécule entière d'un arsenical ?

Quant à la réaction de Voisenet (Cf. Chapitre III), elle est dans l'esprit de son inventeur une réaction caractéristique du formol et des albumines. Ce n'est que par la suite qu'on l'a appliquée

au néosalvarsan dont elle ne caractérise *que* le groupement formaldéhyde libéré par hydrolyse acide. Elle se produit d'ailleurs souvent dans les urines contenant de l'albumine ou des substances capables de libérer du formol sans que ces urines contiennent jamais trace d'arsenic.

Donc, de toutes les réactions utilisées jusqu'ici en clinique pour reconnaître les arsenobenzènes en nature dans les liquides de sécrétion, pas une n'est caractéristique de la molécule arsenicale entière.

Généralement d'ailleurs, on renonce à rechercher les arsenicaux à l'état moléculaire et l'on ne suit plus leur élimination que par la simple recherche de l'arsenic.

En conclusion, il semble donc que le salvarsan comme les autres arsenicaux, soit démoli pendant son passage dans l'organisme.

Comment ? — On peut supposer que la molécule se décompose en plusieurs gros fragments dont sans doute l'Orthoaminophénol, qui ne réagit pas avec la paradiméthylaminobenzaldéhyde (Cf. Chapitre I), tandis qu'il donne la réaction d'Abelin.

CHAPITRE VI

Application des réactions de la paradiméthylaminobenzaldéhyde aux techniques micro-chimiques

Ces réactions ont été utilisées en micro-chimie végétale : nous exposerons nos essais sur les tissus animaux.

A. Applications en micro-chimie végétale.

En 1906, M. Raciborski parlant de micro-chimie botanique, dit déjà (87) que la paradiméthylaminobenzaldéhyde en solution chlorhydrique réagit avec les groupes chimiques suivants :

- a) Pyrrol et Indol, en donnant une coloration rouge vif.
- b) Scatol, qui fournit une coloration violet vif.
- c) Phloroglucine et ses dérivés, qui montrent une coloration rouge très vif.

(87) M. Raciborski. Ch. Zentralblatt 1907. I. II., p. 1595.

Selon cet auteur, tous les autres phénols envisagés, acide gallique, etc., sont sans réaction colorée. Ces réactions seraient applicables à la microtechnique botanique.

En 1917, Mariánné Iochamovitch (88) a repris de plus près ce travail. (Cf. Chapitre II).

Elle a employé la paradiméthylaminobenzaldéhyde en solution sulfurique (0,5 d'aldéhyde pour 15 d'acide SO^4H^2 dédoublé) pour déceler certains polyphénols et leurs dérivés dans une foule d'organes de plantes. (Plantes vivantes ou non). Se trouvant en présence de particules (de coloration variant du jaune au brun) incluses dans la cellule végétale, et composées surtout de phloroglucotannoïdes, elle les a traitées par l'alcali et les sels de fer et fit ensuite une dissolution des produits formés. Elle essaya alors sa réaction qui lui donna de bons résultats, décelant nettement la phloroglucine et les dérivés de la catéchine.

Pour différencier ces réactions de celles dûes aux colorants des plantes, on fait une épreuve témoin avec de l'acide SO^4H^2 à 50 0/0 seul.

La réaction fut positive avec les Filicées, Conifères, Bétulacées, Fagacées, Juglandacées, Salicacées, Ulmacées, Polygonacées, Hamamélidacées, Platanacées, Lauracées, Théacées, Tiliacées, Geraniacées, Auracées, Hippocastanéacées, Crassulacées,

(88) Marianne Iochamovitch. Biochemisches Zeitschrift 1917. T. 82, p. 324-353.

Saxifragacées, Rosacées, Légumineuses, Myrtacées, Caprifoliacées, Palmiers.

Elle fut faible ou nulle chez les Bryophytes, Lycopodinéés, Equisétacées, Urticacées, Pinacées, Chénopodiacées, Renonculacées, Caryophyllées, Crucifères, Ombellifères, Rutacées, Solanées, Labiées, Scrofulariées, Oléacées, Dipsacées, Composées, et les Monocotylédones (à l'exception des Palmiers, des Aracées et des Liliacées).

B. *Essai pour la recherche micro-chimique des arsenicaux dans les tissus.*

La note de Bertheim signalée au début de cet ouvrage dit que le réactif à la paradiméthylaminobenzaldéhyde permet de décélérer le salvarsan dans les tissus.

J'ai fait dans cet ordre d'idées de très nombreux essais en m'y prenant des façons les plus diverses : je les rapporte brièvement.

Il y avait à tenir compte de deux points de vue principaux :

a) Avoir un animal dont les tissus seraient le plus salvarsanisés possible.

b) Avoir des coupes ayant subi le moins de traitements histologiques possible, vu la fragilité de l'arsenical et la solubilité du produit réactionnel.

1. *Imprégnation des tissus.*

J'ai d'abord lentement intoxiqué des cobayes avec des injections sous-cutanées de novarsénoben-

zol à 0 gr. 5 par kilogram répétés tous les quatre jours.

Le foie et les reins de ces animaux ne m'ont fourni aucun résultat, bien qu'ils contiennent beaucoup d'arsenic à l'appareil de Marsh.

J'ai alors « assommé » des cobayes par injections sous-cutanées du même arsenical à 0 gr. 30 par kg. L'animal meurt en 24 à 48 h. Je prélevais le foie et les reins, je prenais les mêmes organes chez un animal « témoin » non injecté et j'ai soumis aux divers traitements indiqués ci-dessous.

II. *Traitement histologique.*

Mon but principal était d'éviter aux organes le contact d'un fixateur par qui le néo eût été démoli, ou bien dans lequel le produit réactionnel se serait dissous. J'ai essayé de nombreux fixateurs : formol 10 0/0, bichlorure de mercure, saturé, etc.

J'ai essayé aussi divers mélanges comme fixateurs :

- a) Réactif (2 parties), Formol (1 partie) ;
- b) Réactif pur et simple ;
- c) Réactif (2 parties), Bichlorure (1 parties) ;
- d) Réactif, Formol, Bichlorure, P. E.
- e) Formol 50 0/0.

Dans tous les cas, j'ai fait mes coupes à la congélation. J'ai essayé d'en faire même sur des organes fraîchement prélevés, non fixés, et directement congelés.

Le mode opératoire très simple était le suivant :

1^o, Cas où le Réactif n'intervient pas dans la fixation :

Le foie et les reins sont fixés soit au formol (10 0/0) soit au formol (50 0/0), soit au bichlorure saturé, soit non fixés. Les coupes faites à la congélation sont montées dans le liquide de fixation ou à défaut dans de l'eau.

Deux coupes sont mises sur la même plaque et, après examen de ce que l'on voit, on fait arriver une goutte de Réactif sous la lamelle qui couvre une des coupes, l'autre servant de témoin. On examine de temps à autre pendant une heure.

Les résultats ont toujours été nuls ou à peu près. *Une seule fois cependant*, avec le foie d'un cobaye, mort en deux heures, j'ai vu se produire des tâches jaunes orangées, mais douteuses au possible et que je n'ai pu reproduire sur des coupes provenant du rein du même animal.

2^o, Cas où le Réactif soit seul, soit mélangé avec du formol ou du bichlorure a servi à la fixation.

Les coupes faites à la congélation sont montées dans le fixateur même. Le foie et les reins d'un animal « non injecté » traité comme ceux du « salvarsanisé » servent de témoin. Dans ce second cas, dans les organes de l'animal « injecté » comme dans ceux du témoin, *pas de différence* : Les coupes de l'un et de l'autre sont colorées, partout où

il y a du sang, les glomérules des reins sont nets et orangés et on suit très bien les divisions veineuses dans le foie. C'est peut-être une méthode de coloration du foie ou des reins, mais ici encore, le résultat est nul pour ce qui est de caractériser du salvarsan dans les tissus.

En résumé, malgré tous ces essais que j'ai recommencés souvent, je n'ai pu obtenir aucun résultat mettant l'arsenical en évidence et pourtant, avec l'appareil de Marsh, on retrouvait bien de l'arsenic dans les organes examinés.

CONCLUSIONS

I. Nous avons confirmé ce que l'on savait au sujet des aptitudes réactionnelles de la paradiméthylaminobenzaldéhyde, en nous limitant à l'étude des réactions qui intéressent la pharmacognosie, la toxicologie et les mécanismes d'absorption et d'élimination des principaux composés arsenicaux aromatiques employés comme antisyphilitiques.

II. Comme la paradiméthylaminobenzaldéhyde donne des réactions colorées avec un grand nombre de corps, pouvant exister dans des échantillons d'origine biologique et dans diverses préparations pharmaceutiques, nous avons décrit ces réactions, afin de pouvoir les comparer avec celles données par les composés arsenicaux arylaminés.

III. Nous avons d'autre part précisé les conditions de ces dernières (sensibilité, renforçateurs, affaiblisseurs, etc., etc...).

IV. Ainsi que cela avait été indiqué par Ehrlich et Bertheim, la formation d'un précipité au dépens des arsenicaux arylaminés peut permettre de caractériser la présence de ceux-ci dans les mélanges

pharmaceutiques, dans les sécrétions et humeurs, auxquels on vient de les ajouter.

V. Elles ne nous ont pas permis de déceler les principaux arsenicaux arylaminés antisypilitiques dans les tissus, dans l'urine des sujets après une injection, tandis qu'elles en décèlent la présence dans le sang pendant plusieurs heures.

VI. Ce résultat, quant à ce qui concerne le passage de ces médicaments dans l'urine, est à opposer avec le fait que l'on y a constaté le passage de l'arsenic et celui d'un noyau arylaminé. Il prouverait donc que la molécule de ces médicaments est disloquée avant son élimination par le rein.

LE PRÉSIDENT DE THÈSE.
D^r ALBERT MOREL.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer ;
Lyon, le 18 Juin 1921

LE RECTEUR,
JOUBIN.

Table des Matières

	Pages
AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION. — Origine des recherches	11
CHAPITRE I. — Du réactif : la paradiméthylaminobenzaldéhyde	13
CHAPITRE II. — Caractérisation des arsénobenzènes à l'aide de la paradiméthylaminobenzaldéhyde	57
CHAPITRE III. — Etude rapide des composés résultant de la réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur les principaux arsénicaux arylaminés employés comme antisypilitiques	68
CHAPITRE IV. — Usage pharmacognosique de la réaction de la paradiméthylaminobenzaldéhyde sur les arsénicaux arylaminés antisypilitiques.	76
CHAPITRE V. — Applications cliniques des réactions de la paradiméthylaminobenzaldéhyde	84
CHAPITRE VI. — Applications des réactions de la paradiméthylaminobenzaldéhyde aux techniques microchimiques	119
CONCLUSIONS	125

IMPRIMERIE MODERNE. — J. LAMARBALLE. — VILLEFRANCHE
